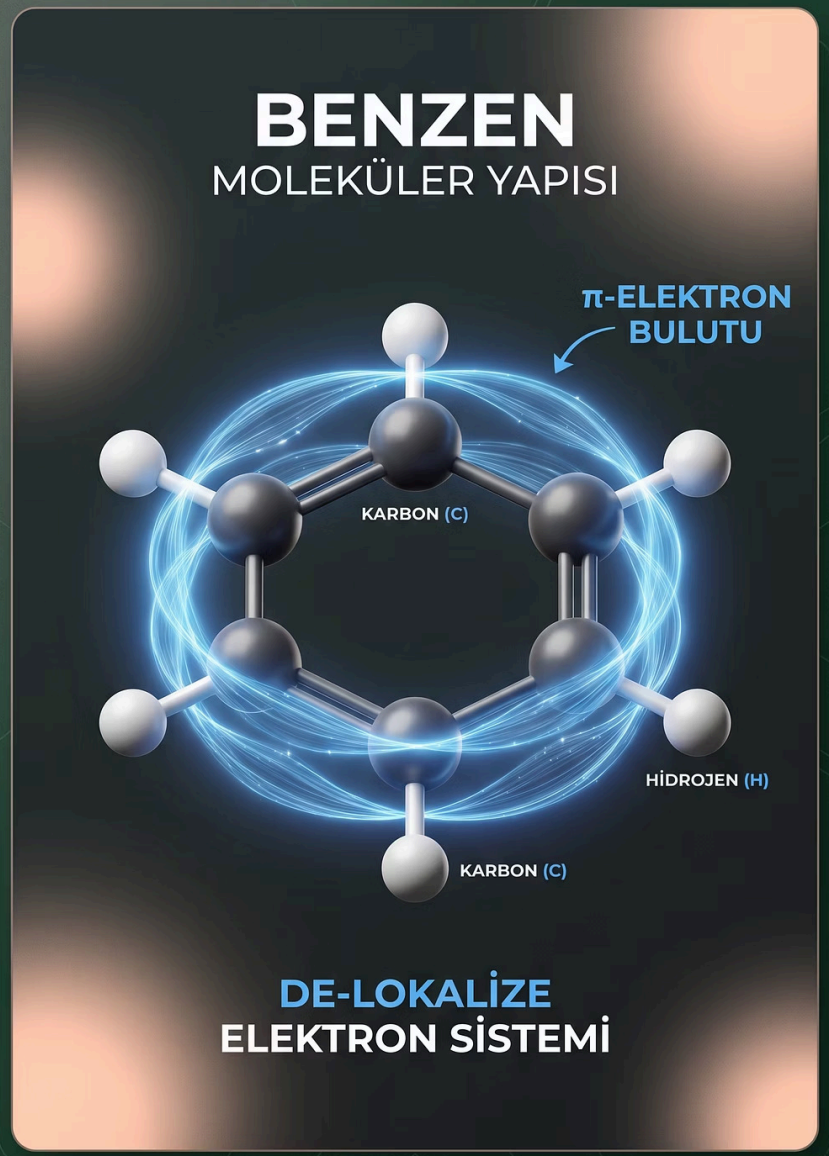
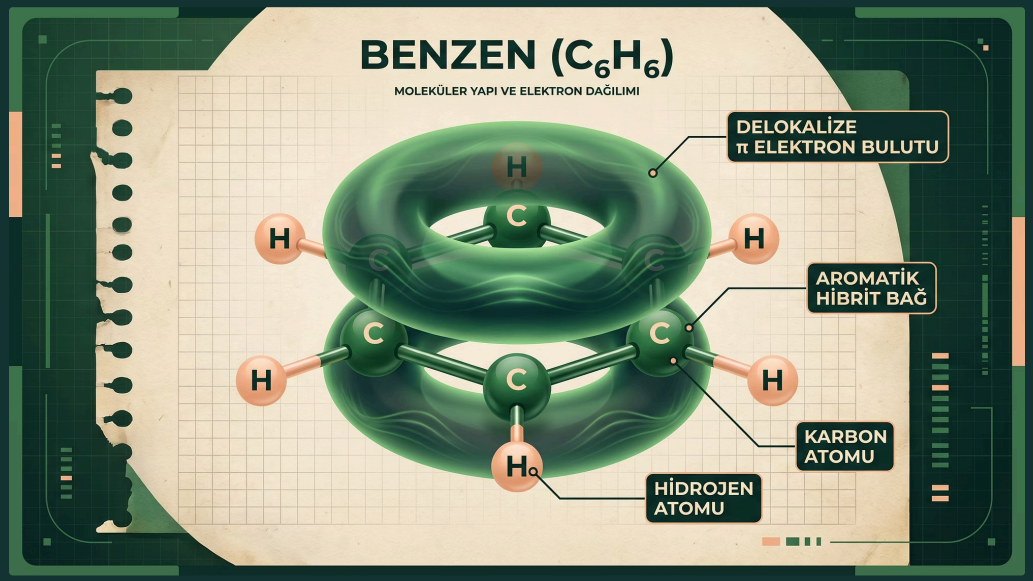



# Aromatik Sistemin Muhafazası ve Dönüşümü

Halojenlenme, Nitrolama ve Sülfonlama Reaksiyonları

DERS SUNUMU TERADİGMA




# Aromatik Halka Nedir?

**Benzen ($C_6H_6$):** altı karbonun kusursuz düzlemsel bir altıgen oluşturduğu yapı

### 120° Bağ Açısı

Her bağ açısı tam 120 derece — mükemmel geometrik simetri

### π Elektron Denizi

p-orbitalleri örtüşerek halkanın üstünde ve altında kesintisiz bir π elektron denizi oluşturur

### Rezonans Enerjisi

Delokalizasyon moleküle ekstra termodinamik kararlılık kazandırır

# Reaktivite Paradoksu

Aromatik halkalar doymamış olmalarına rağmen tipik katılma reaksiyonlarına direnç gösterir.

## Bromlu Su / $KMnO_4$

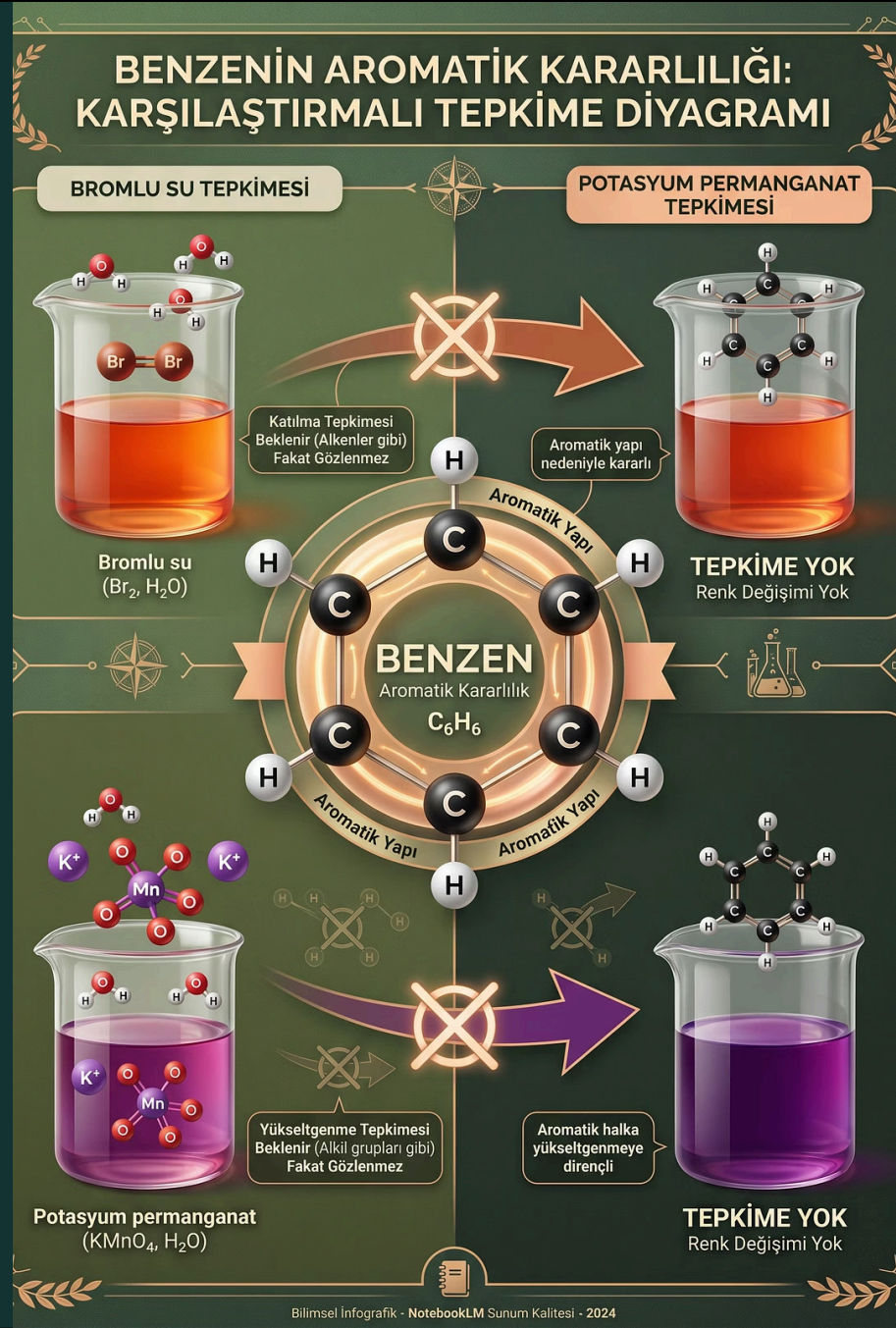
Benzen bu reaktiflerle tepkime vermez — katılma reaksiyonu kararlı π sistemini bozar

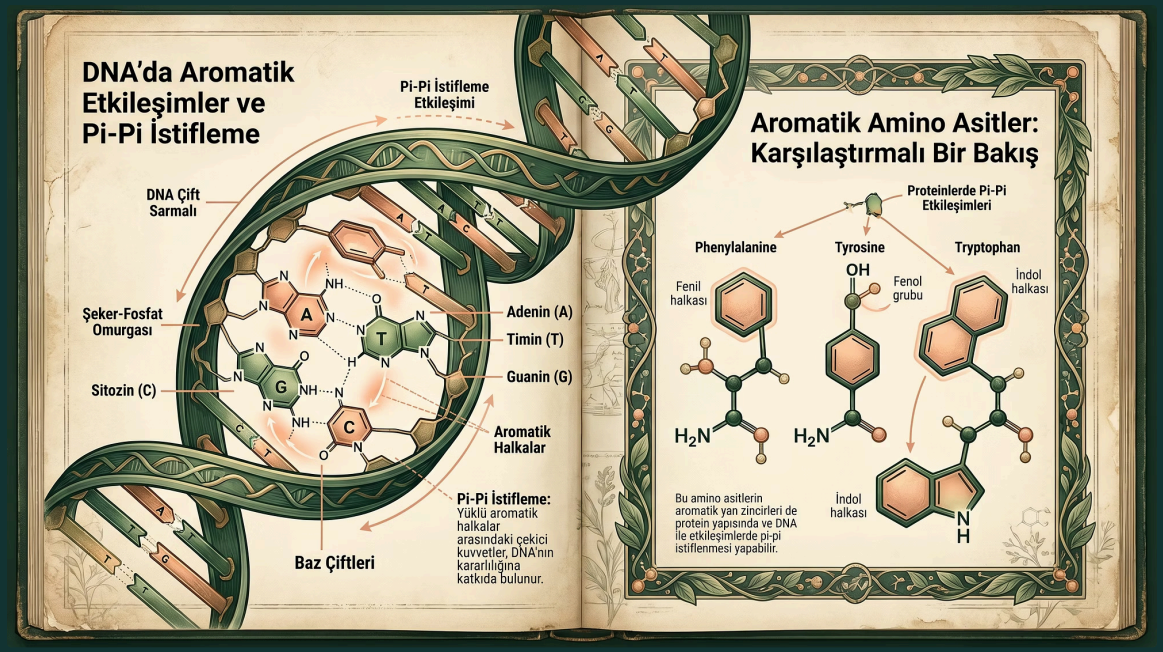
## Katılma Reaksiyonu Sorunu

Halkanın düzlemselliğini ortadan kaldırır; aromatik rezonans enerjisi feda edilir

## EAS Yolu

**Elektrofilik Aromatik Yer Değiştirme** — halka bütünlüğünü koruyan tercih edilen mekanizma






# Kararlılığın Biyolojik Hikmeti

DNA bazları (adenin, guanin, sitozin, timin) ve aromatik amino asitler (fenilalanin, tirozin, triptofan) aromatik halkalar içerir.

> Cansız karbon atomlarının, nesiller boyu genetik bilgiyi koruyacak şekilde bu denli dirençli bir yapı içinde tasarlanmış olması, tesadüfün açıklayamayacağı bir hassasiyetin yansımasıdır.

## Pi-Pi İstiflenme

Watson-Crick sarmalını koruyan pi-pi istiflenme etkileşimleri, bu halkaların kararlılığına programlanmıştır

## Genetik Koruma

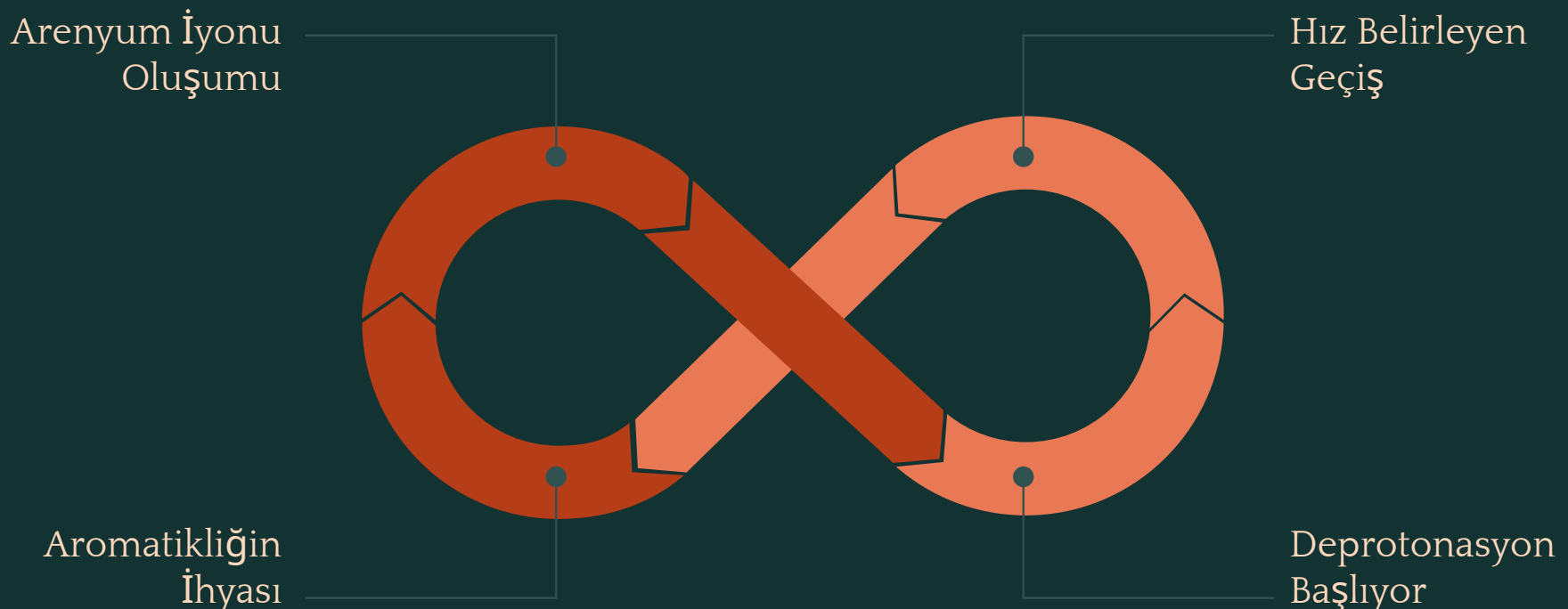
Eğer bu halkalar alkenler kadar reaktif kılınsaydı, hücresel ortamdaki oksitleyici ajanlar genetik yapıyı anında parçalardı

## Elektronik Düğme

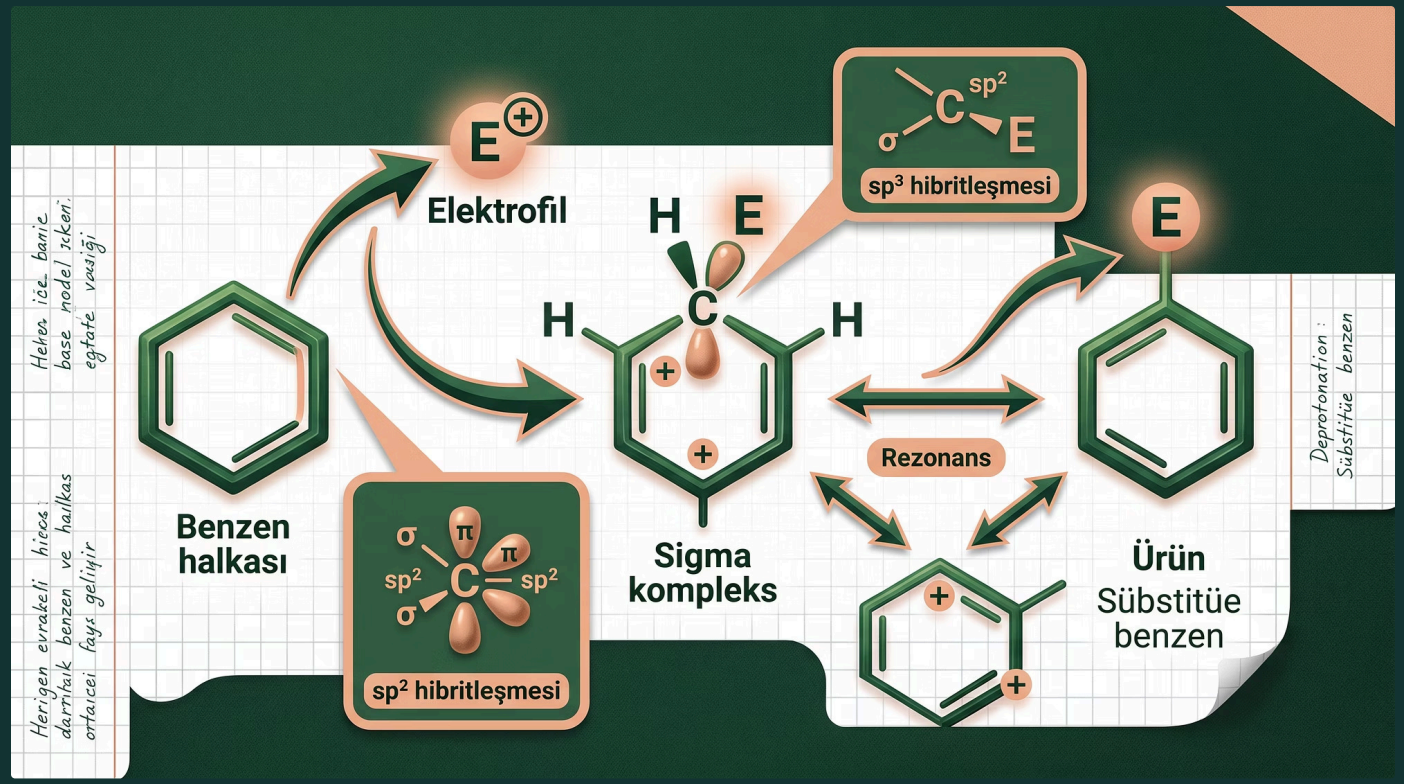
Kuantum kimyasal analizler, aromatikliğin hidrojen bağlarının kuvvetini ayarlayan elektronik bir düğme gibi çalıştığını ortaya koymaktadır

# EAS Mekanizması: Genel Şema

Her EAS reaksiyonu iki zorunlu basamaktan geçer:




Hız belirleyen basamak olan arenyum iyonu oluşumu, reaksiyonun seyrini ve ürün dağılımını belirleyen kritik aşamadır.




# 1. Basamak: Arenyum İyonu Oluşumu

Aktif elektrofil ($E^+$) halkaya yaklaştığında π elektronlarından bir çift yeni bir C–E sigma bağı kurar.

01

## $sp^2 \rightarrow sp^3$ Geçişi

Elektrofilin bağlandığı karbon $sp^2$ hibritleşmesinden $sp^3$ hibritleşmesine geçer

02

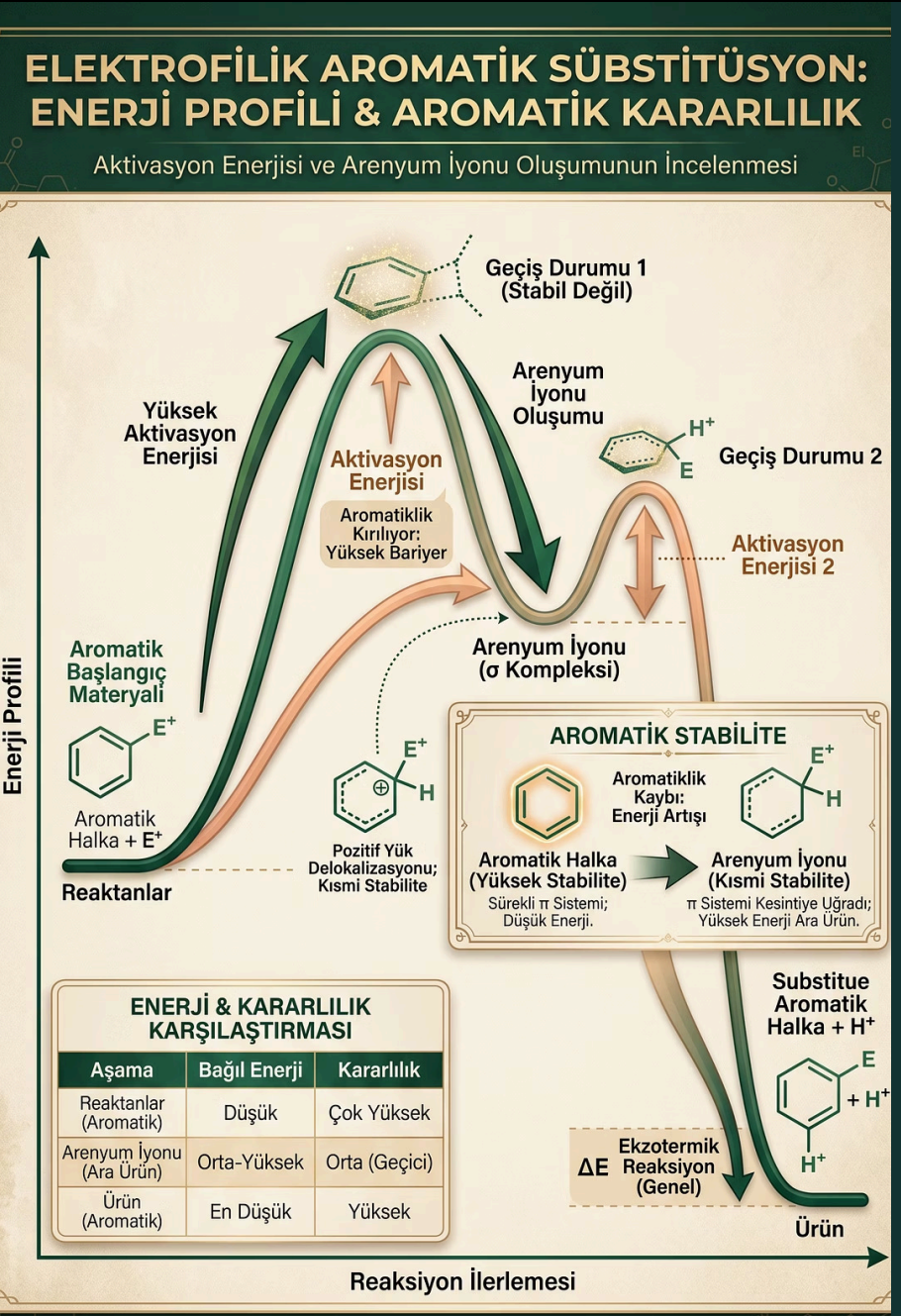
## Rezonans Enerjisi Fedası

Aromatik rezonans enerjisi geçici olarak feda edilir

03

## Arenyum İyonu

Pozitif yük halkanın geri kalan beş karbonuna delokalize olur — bu ara ürüne **Arenyum İyonu** denir




# Aktivasyon Enerjisi Bariyeri

Aromatik kararlılığın feda edilmesi, yüksek bir enerji bariyeri (ΔG‡) oluşturur.

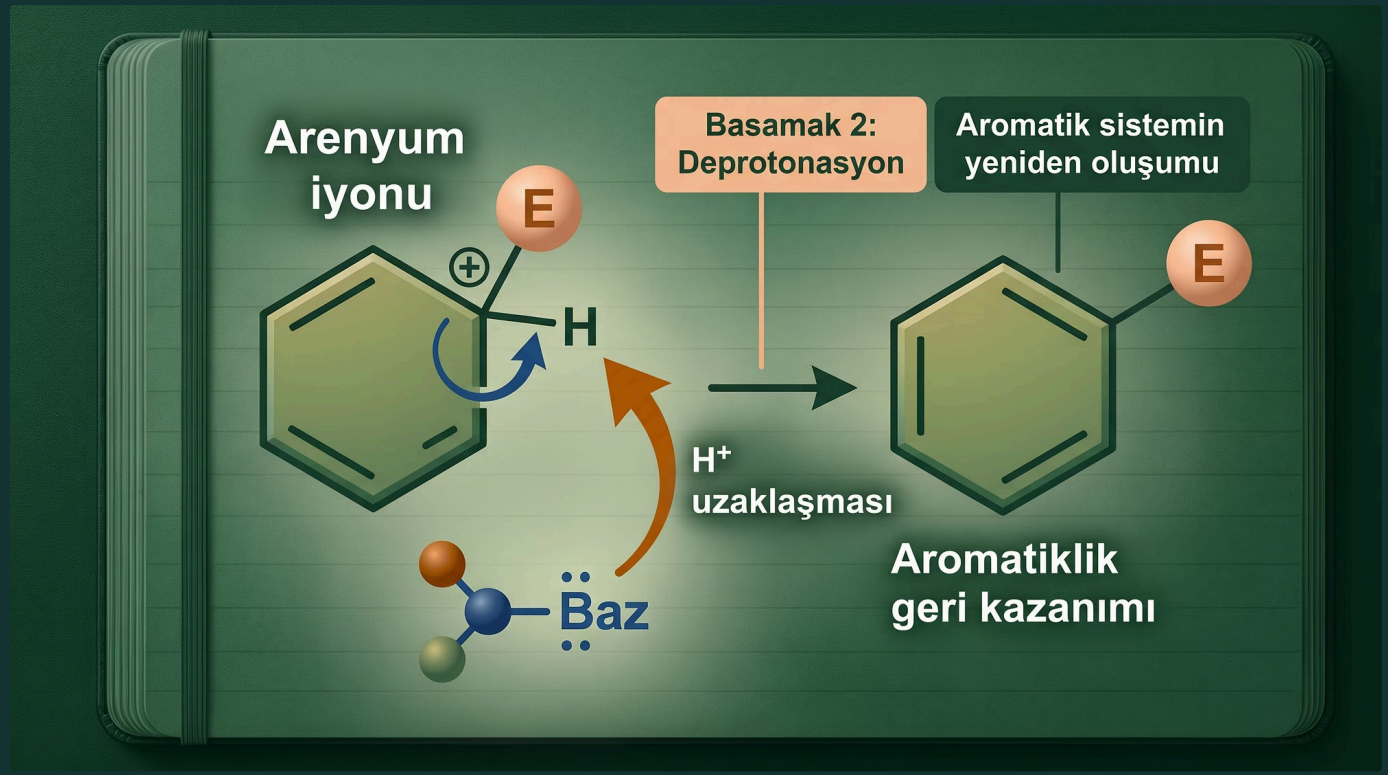
## Güvenlik Kilidi

Bu bariyer, molekülün her reaktif ile tepkimeye girmesini önleyen **güvenlik kilidi** işlevi görür

## Koşullu Aşım

Reaksiyon yalnızca katalizör veya uygun enerji koşulları altında bu tepeyi aşabilir

Bariyer olmasaydı vücudumuzdaki tüm aromatik moleküller anında parçalanırdı. Bu koruyucu eşik, molekülün fıtratına yerleştirilmiş bir **emniyet supabıdır**.




# 2. Basamak: Deprotonasyon

Yüksek enerjili arenyum iyonu, hızla daha kararlı aromatik yapıya dönme eğilimindedir.

01

## Proton Koparma

Ortamdaki bir baz, $sp^3$ karbonundaki protonu ($H^+$) koparır

02

## π Sistemine Katılım

C–H bağındaki elektronlar tekrar π sistemine katılır ve aromatik yapı **ihya edilir**

03

## Sonuç

H atomu elektrofille yer değiştirmiş, halka kararlılığı korunmuştur

# Halojenlenme: Neden Katalizör Gerekir?

$Cl_2$ ve $Br_2$ molekülleri polar olmayan kovalent bağlara sahiptir; benzen halkasına saldıracak kadar elektrofilik değillerdir.

## Lewis Asidi Aktivasyonu

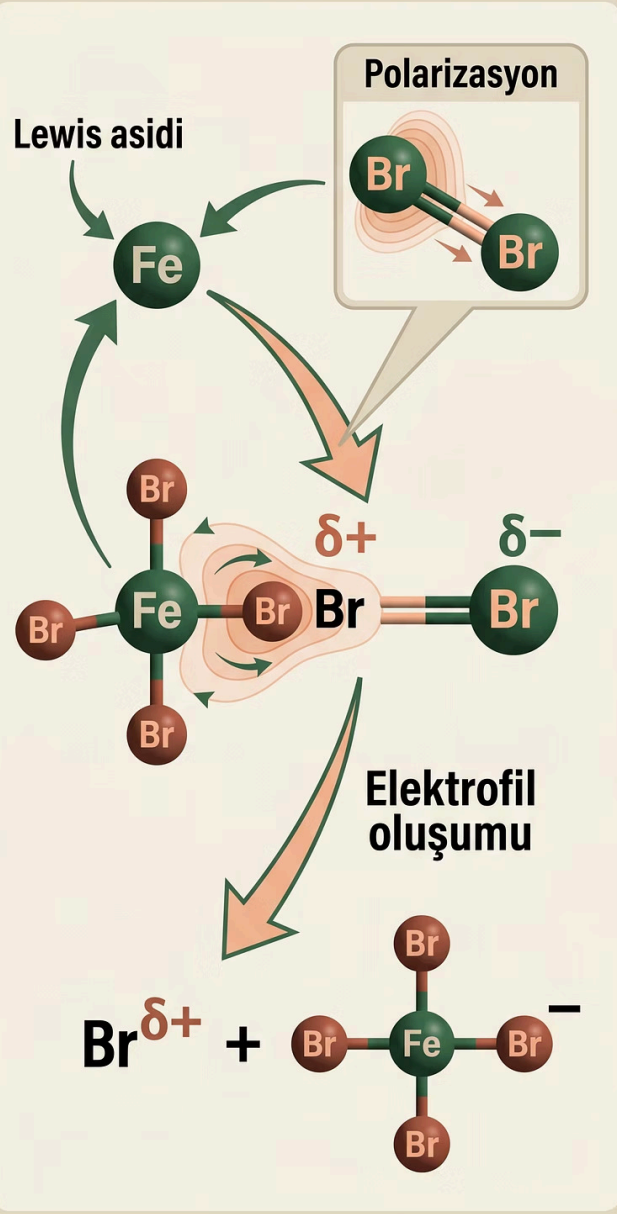
$FeBr_3$ veya $AlCl_3$ gibi **Lewis asitleri** bu reaktifleri aktive etmek üzere göreve sokulur

## Kompleks Oluşumu

Halojen molekülü Lewis asidinin orbitaline elektron çifti sunarak Br–Br···$FeBr_3$ kompleksini oluşturur

## Elektrofil Aktivasyonu

Bu etkileşim Br–Br bağını zayıflatır; uçtaki brom atomu kısmi pozitif (δ⁺) karakterli güçlü bir elektrofil haline gelir




$FeBr_3 + Br_2$

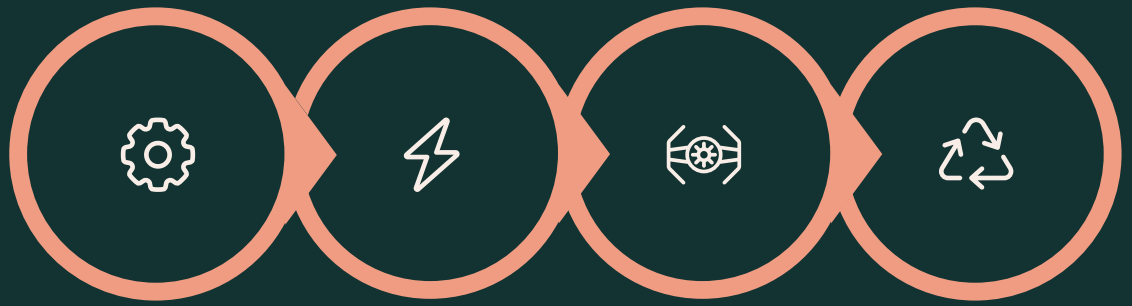
Kompleks Oluşumu (Polarizasyon)

Elektrofil (Br+) Oluşumu

Katalizör Döngüsü (Halojenasyon)

Katalizör

# Halojenlenme: Mekanizma Adımları



Kompleksleşme | Elektrofilik saldırı | Sigma kompleksi | Rejenerasyon

01

## Kompleksleşme

$Br_2$ + $FeBr_3$ → Br–Br···$FeBr_3$ kompleksi

02

## Elektrofilik Saldırı

Aktive edilmiş brom halkaya bağlanır; $FeBr_4^-$ karşı iyon olarak oluşur

03

## Sigma Kompleksi

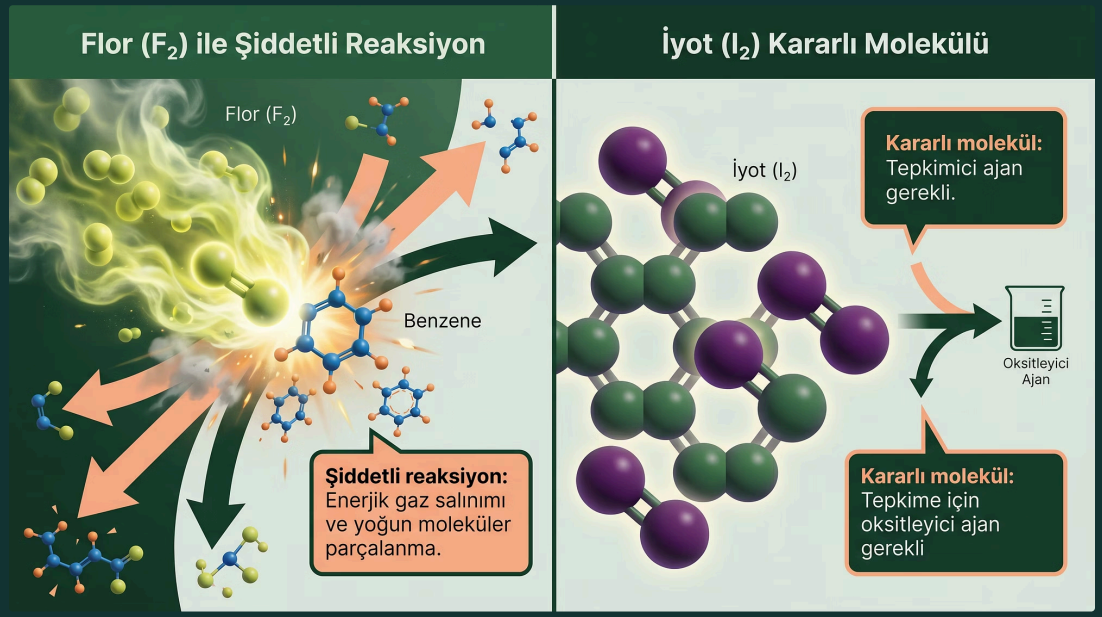
Arenyum iyonu ve $FeBr_4^-$ bir arada bulunur

04

## Rejenerasyon

$FeBr_4^-$ sigma kompleksinden protonu koparır; HBr açığa çıkar ve $FeBr_3$ serbest kalır

# Flor ve İyot: İki Uç Nokta



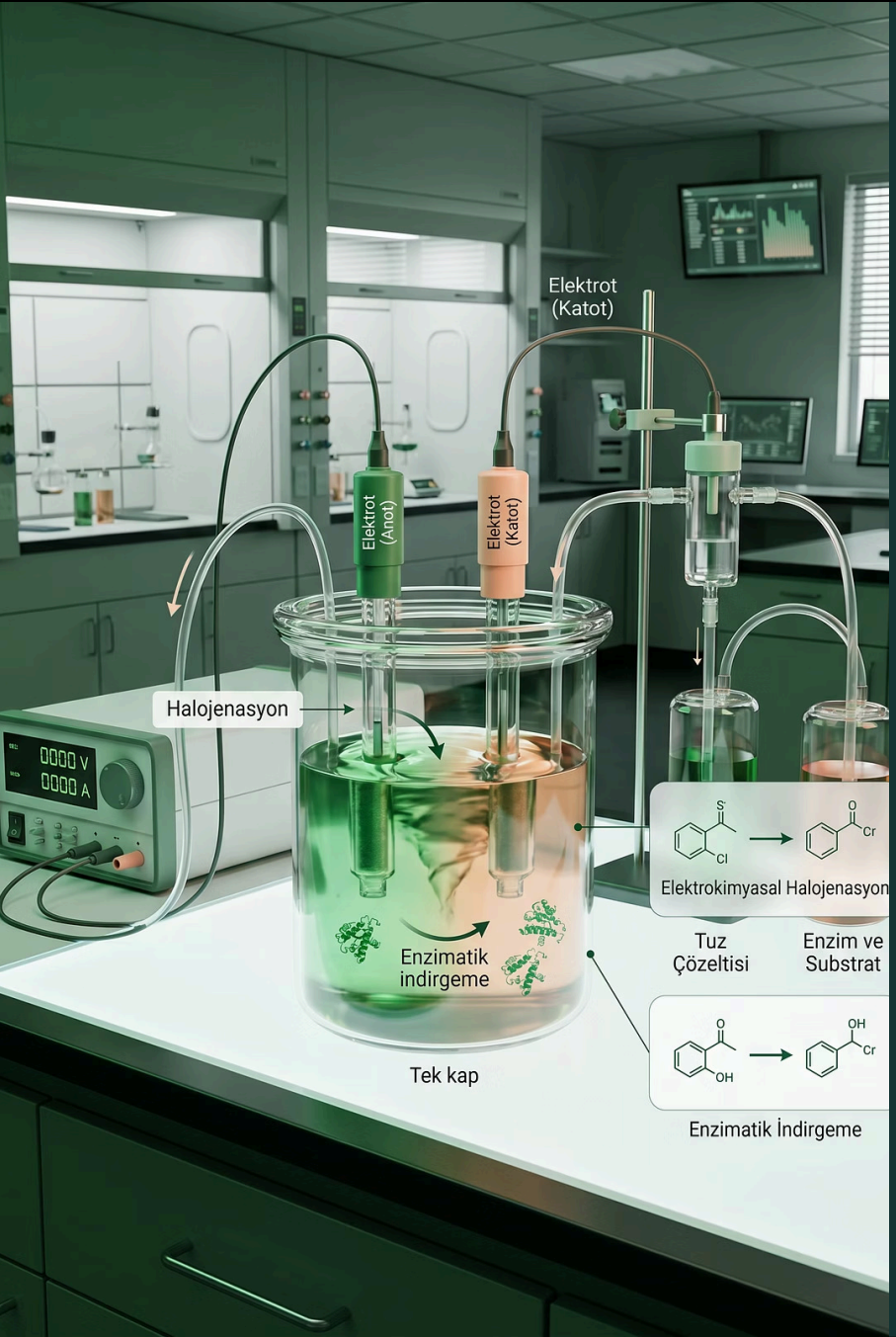

## Flor ($F_2$) — Aşırı Reaktif

Bağ enerjisinin düşüklüğü ve yüksek elektronegatifliği nedeniyle katalizör olmaksızın kontrolsüzce tepkimeye girer. Doğrudan florlama yerine **F-TEDA-$BF_4$ (Selectfluor)** gibi özelleştirilmiş ajanlar kullanılır.

## İyot ($I_2$) — Çok Kararlı

Çok kararlı olduğu için **$HNO_3$ veya $CuCl_2$** gibi oksitleyici ajanlarla $I^+$ iyonuna yükseltgenerek reaksiyona sokulur.

Halojenler arasındaki reaktivite farkı, bağ enerjisi ve elektronegatiflik değerlerinin doğrudan bir yansımasıdır: $F_2 > Cl_2 > Br_2 > I_2$




# Modern Halojenlenme: Elektroenzimatik Kaskad

2025 yılında *Green Chemistry*'de yayımlanan bir çalışma, elektrokimyasal halojenlenme ile enzimatik indirgemeyi tek bir kapta birleştirir.

## Elektrik + Enzim

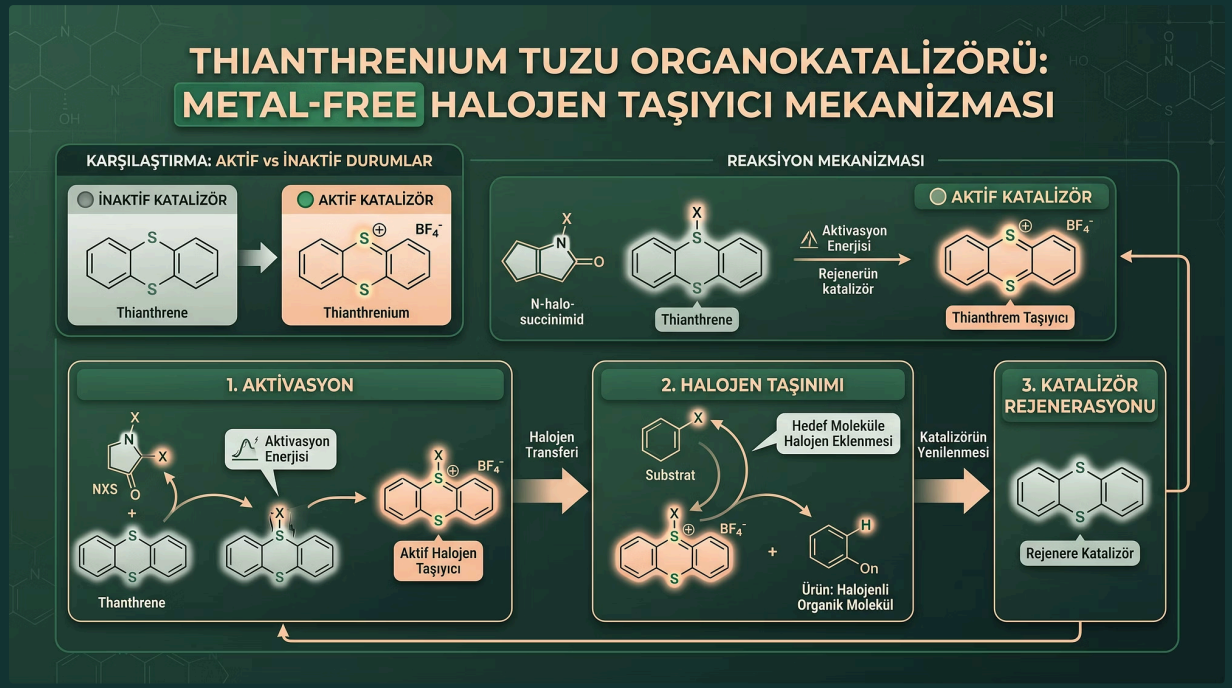
Metal katalizörler yerine elektrik akımı ve biyolojik enzimler kullanılır

## LkKRED153E Enzimi

Protein mühendisliğiyle geliştirilen enzim yalnızca belirli bir geometrik yapıyı (enantiyomeri) tanıyacak şekilde optimize edilmiştir

## %99.9 ee Seçicilik

E-faktörü 4.41 ile endüstriyel standartların çok altında atık üretimi sağlanır




# Metal İçermeyen Organokataliz

2024 araştırmaları, **tiyantrenyum (thianthrenium) tuzlarını** halojen taşıyıcı aracı moleküller olarak öne çıkarmaktadır.

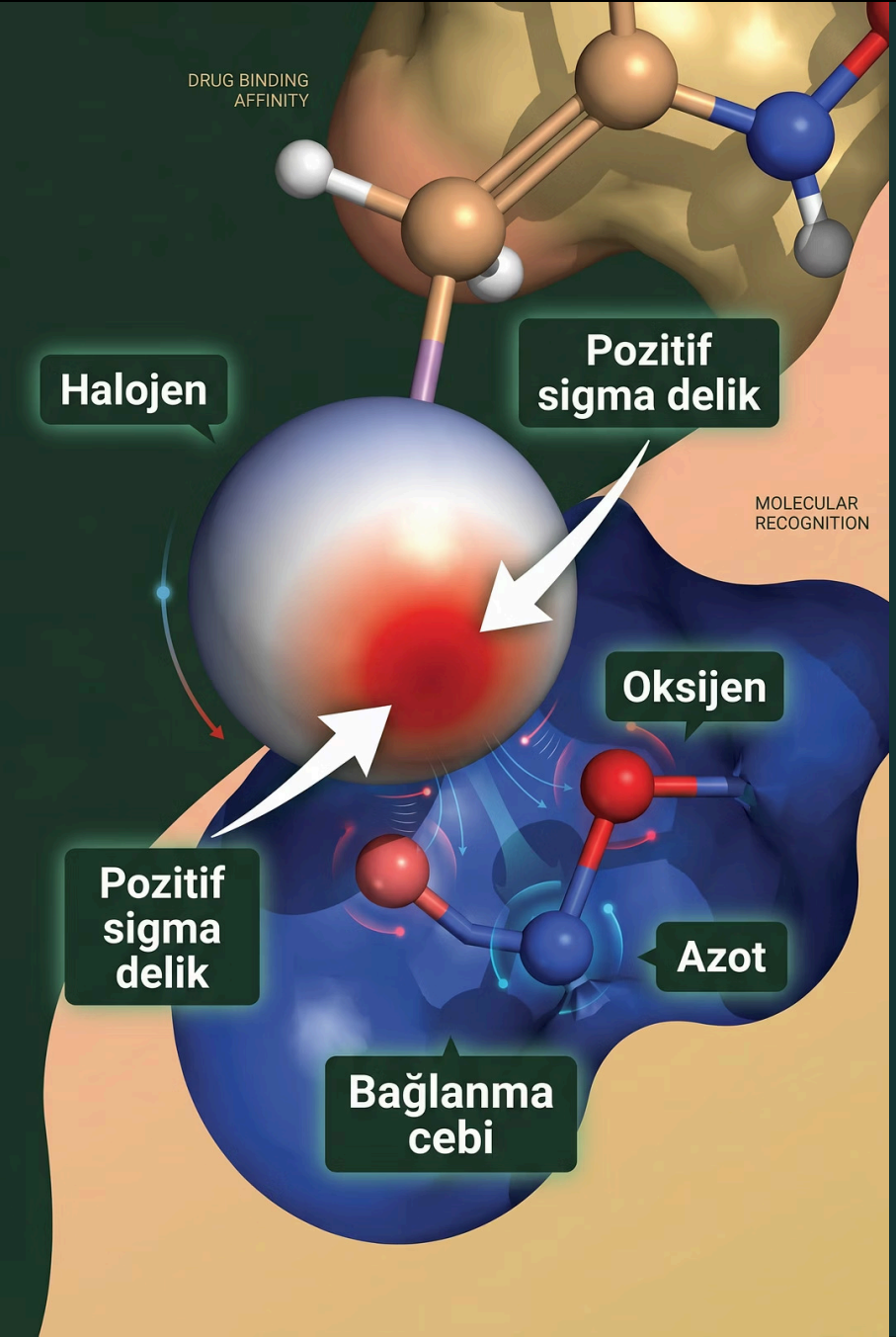
Metal içermeyen organokataliz, yeşil kimya ilkeleriyle tam uyumlu sürdürülebilir bir sentez yaklaşımı sunar.

## Aktivasyon Sistemi

Tiyantren + TfOH kombinasyonu N-halosüksinimidleri (NXS) aktive eder

## Avantajlar

Metal kirliliği olmaksızın, ılıman koşullarda yüksek verimle halojenlenme gerçekleşir




# Halojenin İlaca Katkısı: Sigma Deliği

Halojen atomları elektronegatif olmalarına rağmen bağ ekseni doğrultusunda pozitif yüklü bir bölge (**sigma deliği**) taşır.

## Sigma Deliği Etkisi

Bu pozitif bölge, proteinlerdeki O veya N atomlarıyla **halojen bağı** kurarak ilacın hedef proteine bağlanma afinitesini artırır

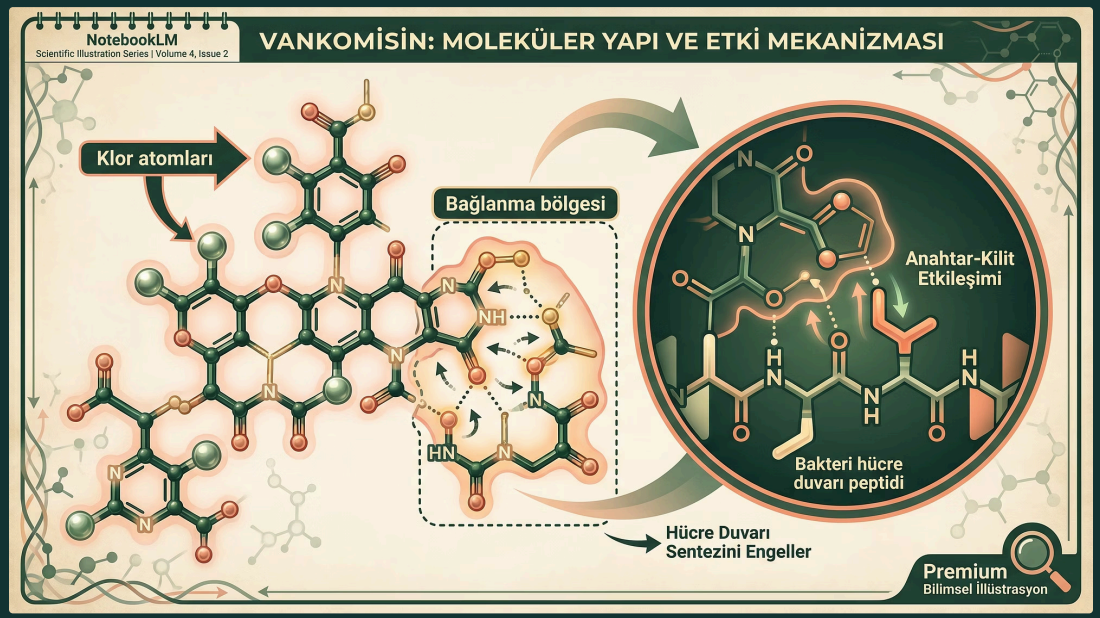
## FDA Onaylı İlaçlar

2022 tarihli bir inceleme, FDA onaylı ilaçların önemli bir kısmının (örn. Daridorexant) bu etkileşimi içerdiğini belgelemektedir

## Halojen Bağı Özellikleri

Yön bağımlı, güçlü ve spesifik — ilaç tasarımında giderek artan öneme sahip etkileşim türü

Elektrostatik potansiyel haritaları bu bölgeyi mavi (pozitif) olarak görselleştirir




# Vankomisin: Tek Atomun Belirleyiciliği

Doğal antibiyotik Vankomisin, yapısındaki **klor atomları** sayesinde belirli bir üç boyutlu konformasyona zorlanır.

> Tek bir atomun varlığı veya yokluğu, molekülün görevini yapıp yapamayacağını belirler. Bu, hammaddenin sanat eserinden ne denli farklı olduğunu gösteren çarpıcı bir örnektir.

01

## Konformasyonel Sabitleme

Klor atomları molekülü belirli bir üç boyutlu şekle zorlar

02

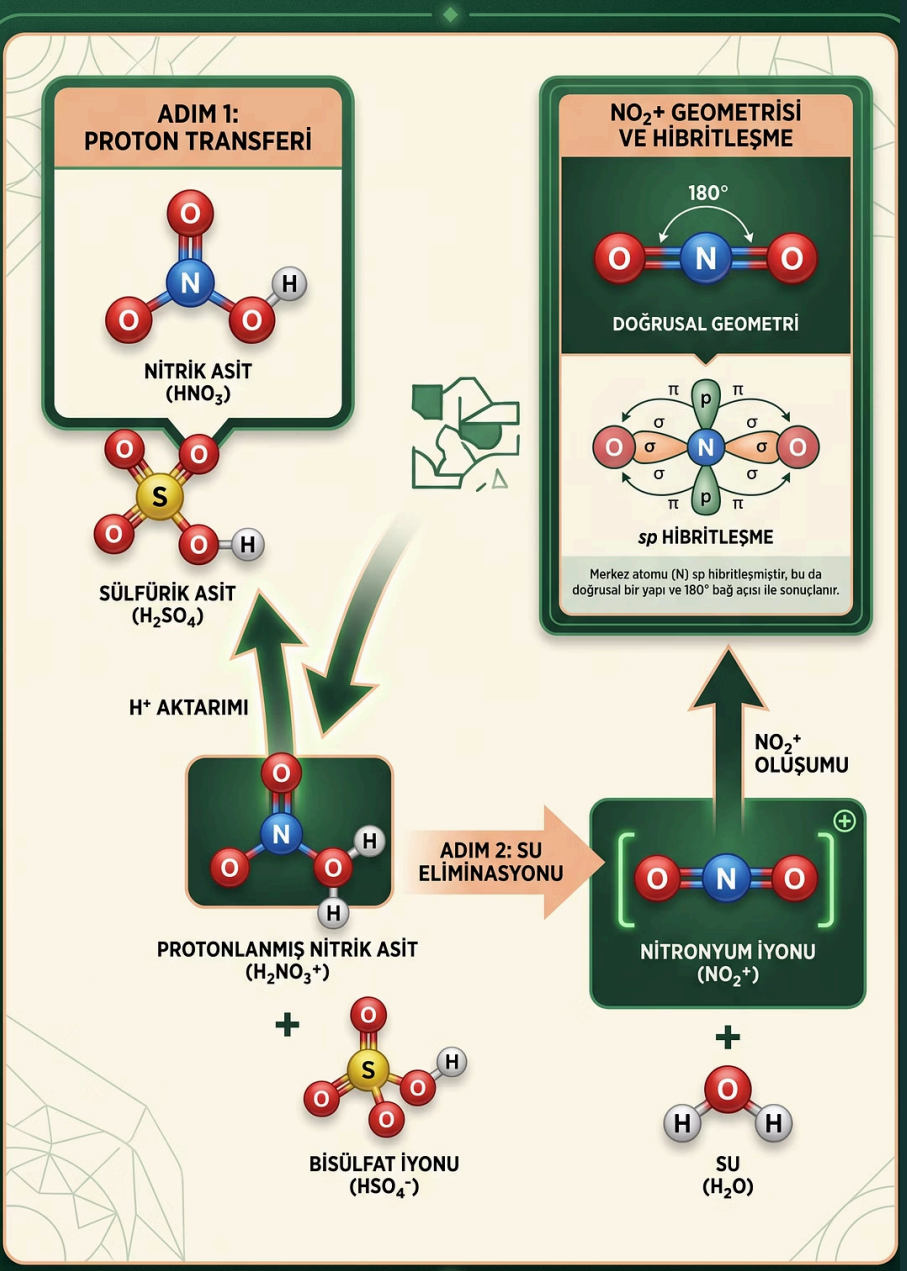
## Kilit-Anahtar Uyumu

Bu sabitlenmiş şekil, bakterinin hücre duvarı sentezindeki peptidlere kilit-anahtar uyumuyla bağlanmayı mümkün kılar

03

## Klorsuz Sonuç

Klor atomları çıkarıldığında molekülün şekli bozulur ve antibiyotik etkisi kaybolur




# Nitrolama: Nitronyum İyonunun Üretimi

Nitrolama reaksiyonunun aktif elektrofili, doğada serbest halde bulunmayan **nitronyum iyonu ($NO_2^+$)**'dur; reaksiyon ortamında üretilir.

**Denklem:** $HNO_3 + 2H_2SO_4 \rightleftharpoons NO_2^+ + H_3O^+ + 2HSO_4^-$

01

## Protonlama

$H_2SO_4$, $HNO_3$'e proton vererek onu protonlar

02

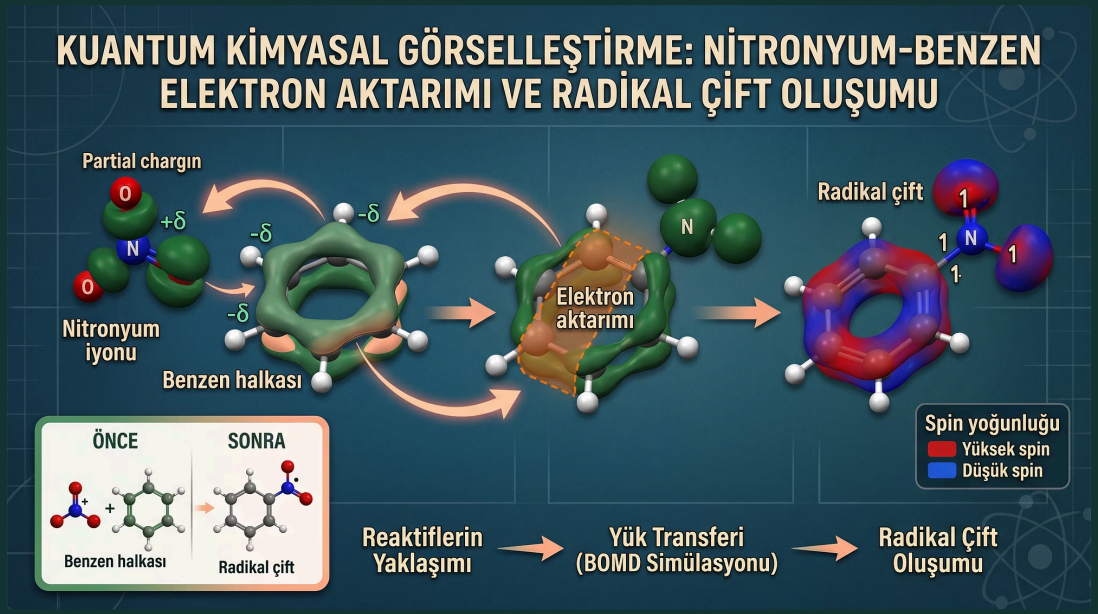
## $NO_2^+$ Oluşumu

Protonlanmış $HNO_3$'ten suyun ayrılmasıyla lineer geometride, sp hibritleşmesinde $NO_2^+$ oluşur

03

## Dehidrasyon

$H_2SO_4$ aynı zamanda açığa çıkan suyu bağlayarak (dehidrasyon) dengeyi ürünler yönüne kaydırır




# Nitrolama: SET Mekanizması ve Kuantum Boyutu

2025'te *ACS Physical Chemistry Au*'da yayımlanan BOMD simülasyonları, klasik polar saldırı modelini sorgulamaktadır.

> Bir ilacın veya patlayıcının hangi yapıda oluşacağı, elektronların dönüş yönü (spin) gibi gözle görülmez bir özelliğin belirli bir nizam içinde yönlendirilmesine bağlıdır.

### Elektron Transferi (SET)

$NO_2^+$ halkaya yaklaşırken sigma kompleksi oluşmadan önce halkadan $NO_2^+$'ya bir elektron transfer edilebilir

### Radikal Çifti

Kısa ömürlü **radikal çifti** ($ArH^{+\bullet} \cdots NO_2^{\bullet}$) oluşur

### Spin Yoğunluğu

Nitro grubunun orto/meta/para konumuna yönelmesi, yalnızca klasik yük dağılımı ile değil **spin yoğunluğunun dağılımı** ile de belirlenir

# Nitrolama: Akış Kimyası ile Güvenli Üretim

Büyük hacimlerde nitrolama ciddi patlama riski (termal kaçak) taşır. Modern çözüm: **mikroreaktörler ve sürekli akış sistemleri.**

### Isı Yönetimi

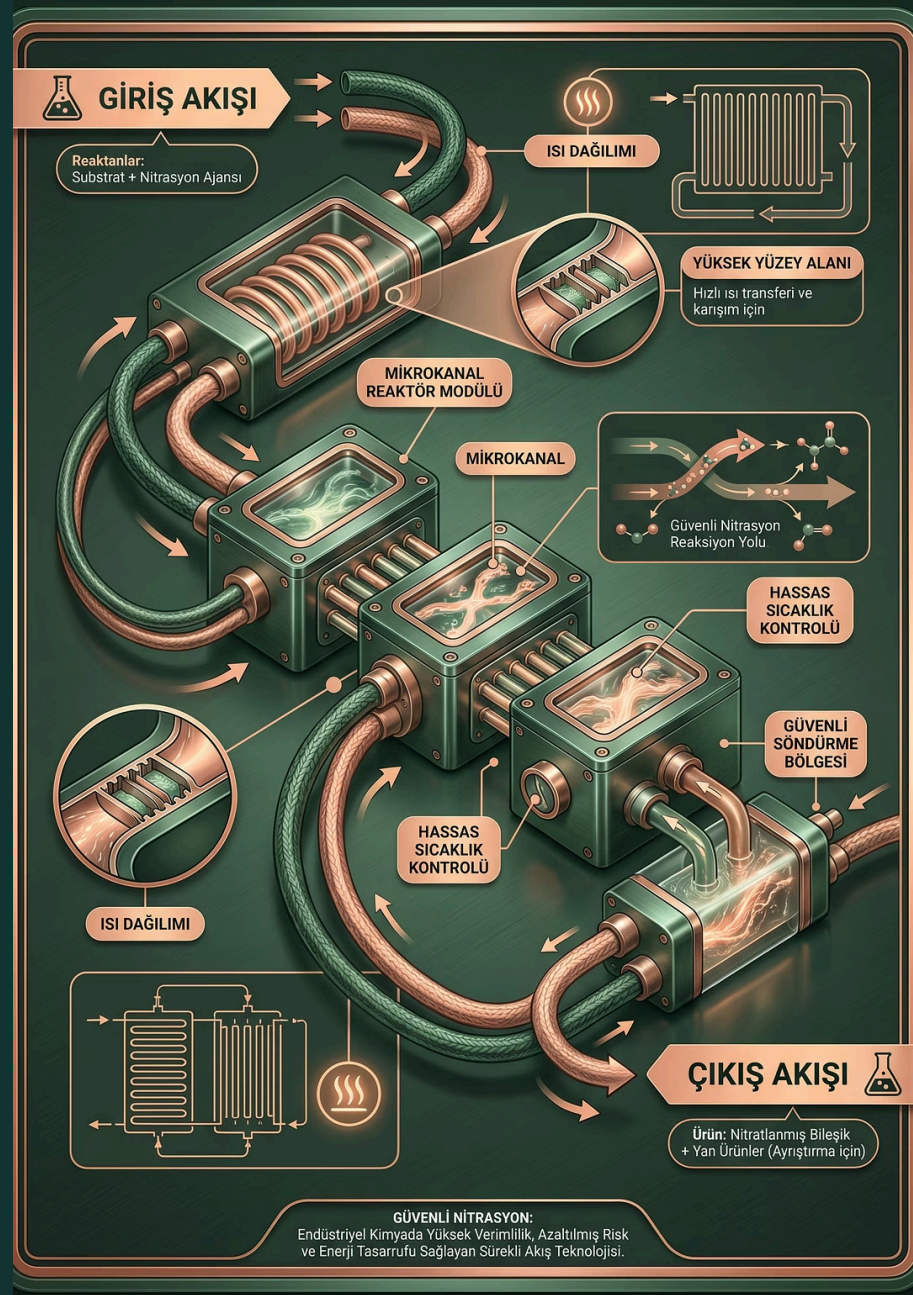
Mikro kanalların yüksek yüzey/hacim oranı reaksiyon ısısını anında uzaklaştırır

### Kusursuz Karışım

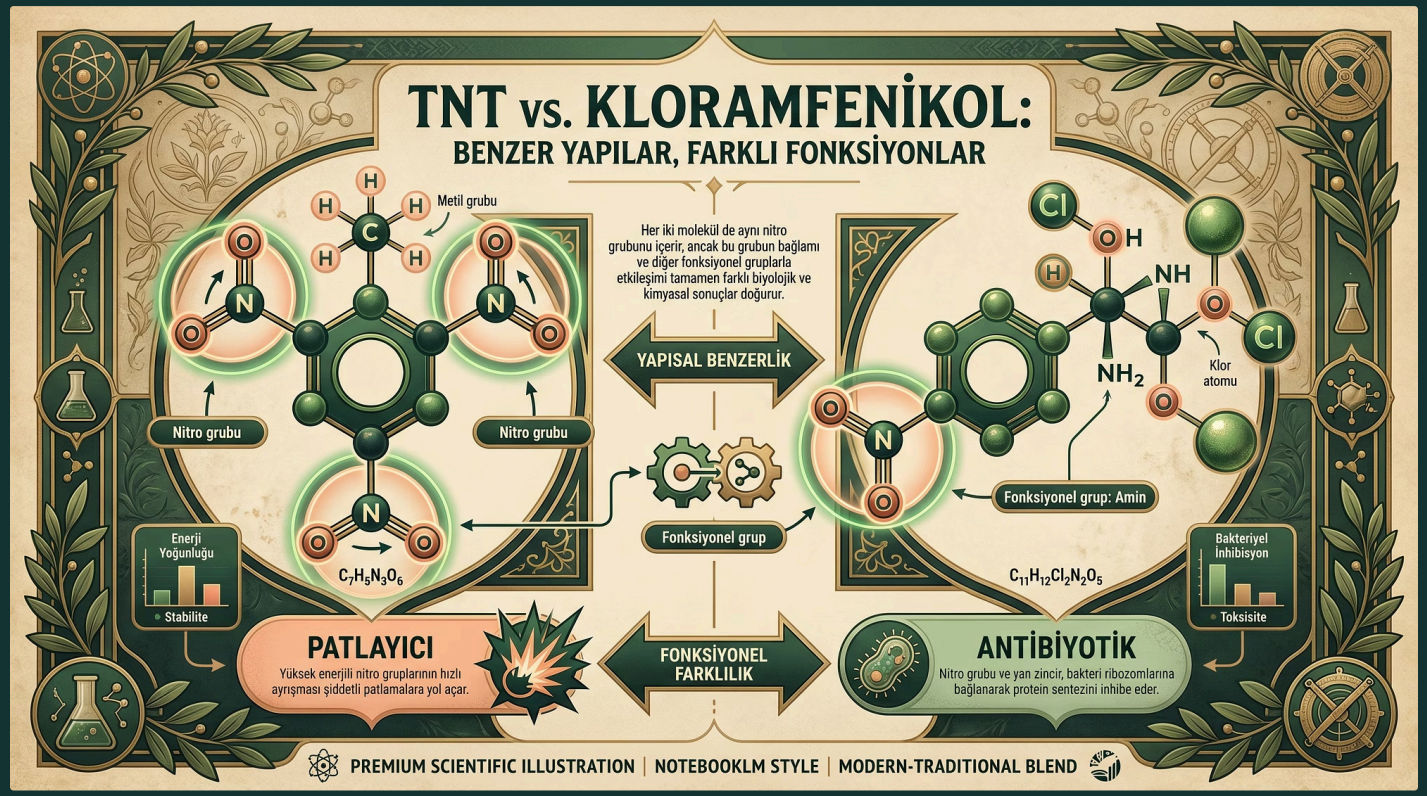
Reaktifler mikroskobik kanallarda kusursuz karışır; yan ürün oluşumu azalır

### Artan Seçicilik

Ürün seçiciliği (regioselectivity) artar; istenmeyen izomerlerin oluşumu minimize edilir



# TNT ve Kloramfenikol: Aynı Grup, Zıt Sonuçlar



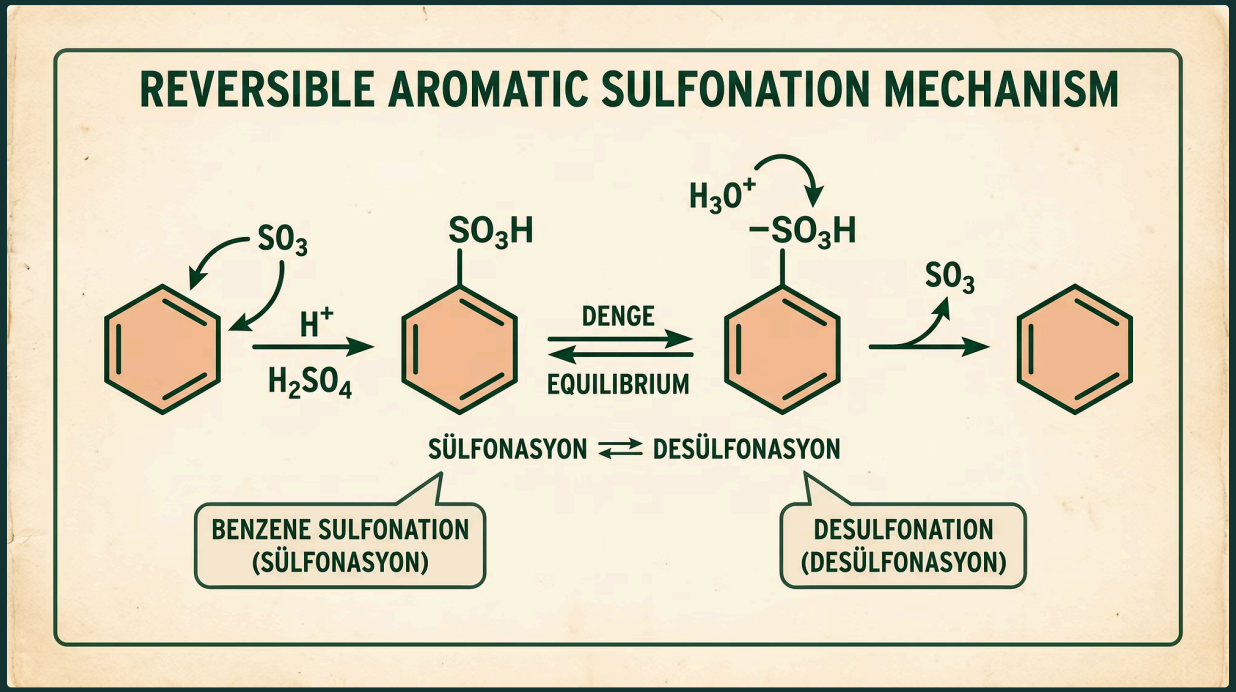

> Hammadde (N, O atomları) aynıdır; tertip değişince ortaya çıkan eserin fonksiyonu taban tabana zıt olur. Bu fonksiyon, atomların değil, moleküler mimarinin sonucudur.

## TNT (Trinitrotoluen)

Üç nitro grubu molekülü oksijen açısından zenginleştirir; tetikleyiciyle hızla ayrışarak büyük hacimde $N_2$ ve $CO_2$ açığa çıkarır.

## Kloramfenikol / Metronidazol

Bakteri nitroredüktaz enzimleri nitro grubunu indirger; oluşan ara ürünler (nitro radikal anyonları) bakterinin DNA'sına hasar verir. İnsan hücrelerinde bu spesifik enzimler bulunmadığı için ilaç **seçici toksisite** gösterir.




# Sülfonlama: Tersinir Reaksiyon

Sülfonlama, aromatik halkaya sülfonik asit grubunun (–$SO_3H$) eklenmesidir ve diğer EAS reaksiyonlarından farklı olarak **tersinirdir.**

## Aktif Elektrofil

$SO_3$ (nötr) veya protonlanmış $SO_3H^+$ — kükürt çevresindeki üç oksijenin elektron çekmesi nedeniyle güçlü elektrofilik merkez taşır

## Sülfonlama

$SO_3$ halkaya bağlanarak benzensülfonik asit oluşturur

## Desülfonlama

Ürün sulu asidik ortamda yüksek sıcaklıkta ısıtılınca $SO_3$ grubu ayrılır ve benzen geri kazanılır

# Sülfonlama: Koruyucu Grup Stratejisi

Tersinirlik, moleküler sentezde **planlı bir engelleme** aracına dönüştürülmüştür.

01

## Konumu Kapat

Halkada istenmeyen bir konuma reaksiyon olmaması için o pozisyon sülfonik asit grubuyla geçici olarak kapatılır

02

## Dönüşümleri Tamamla

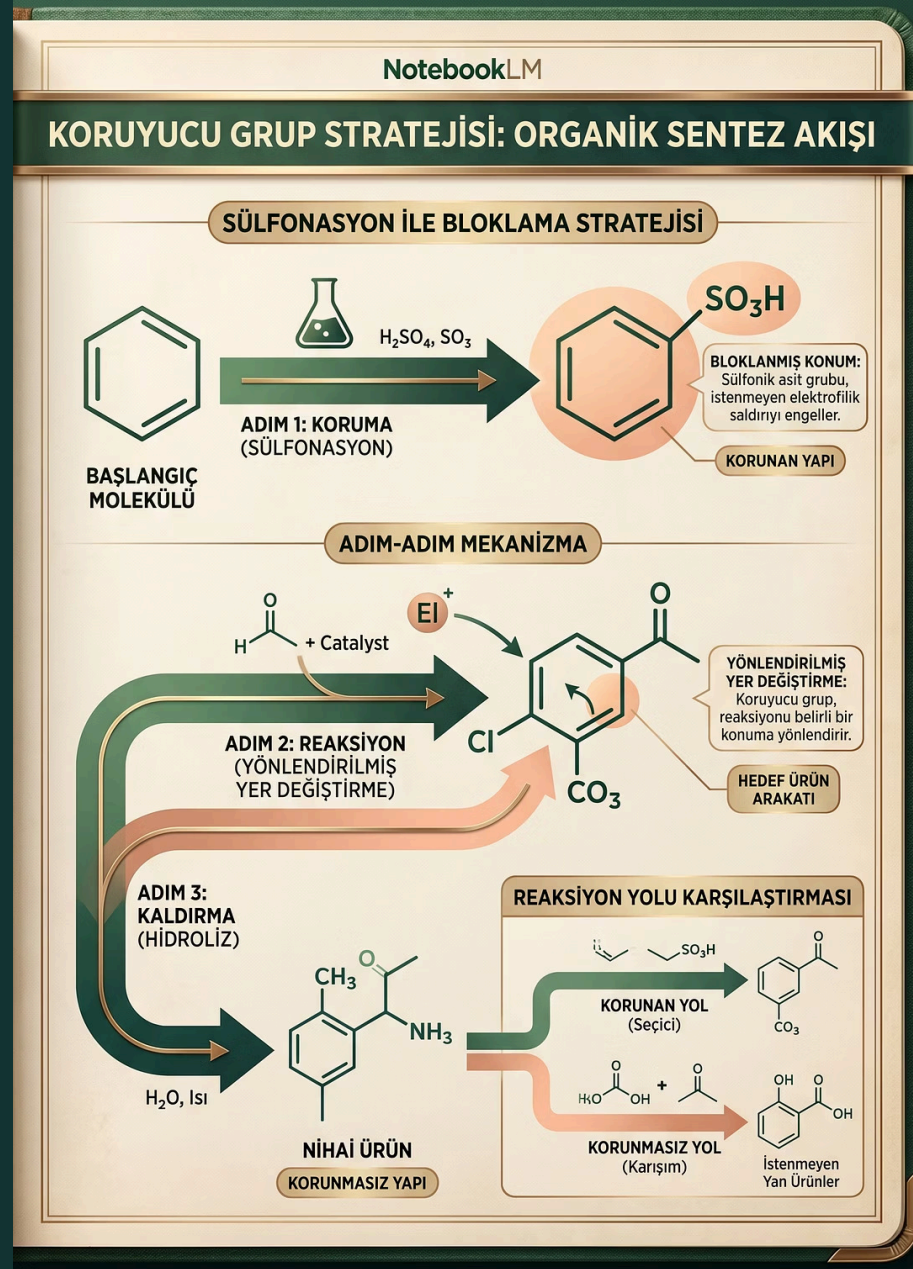
Diğer dönüşümler tamamlandıktan sonra işleme devam edilir

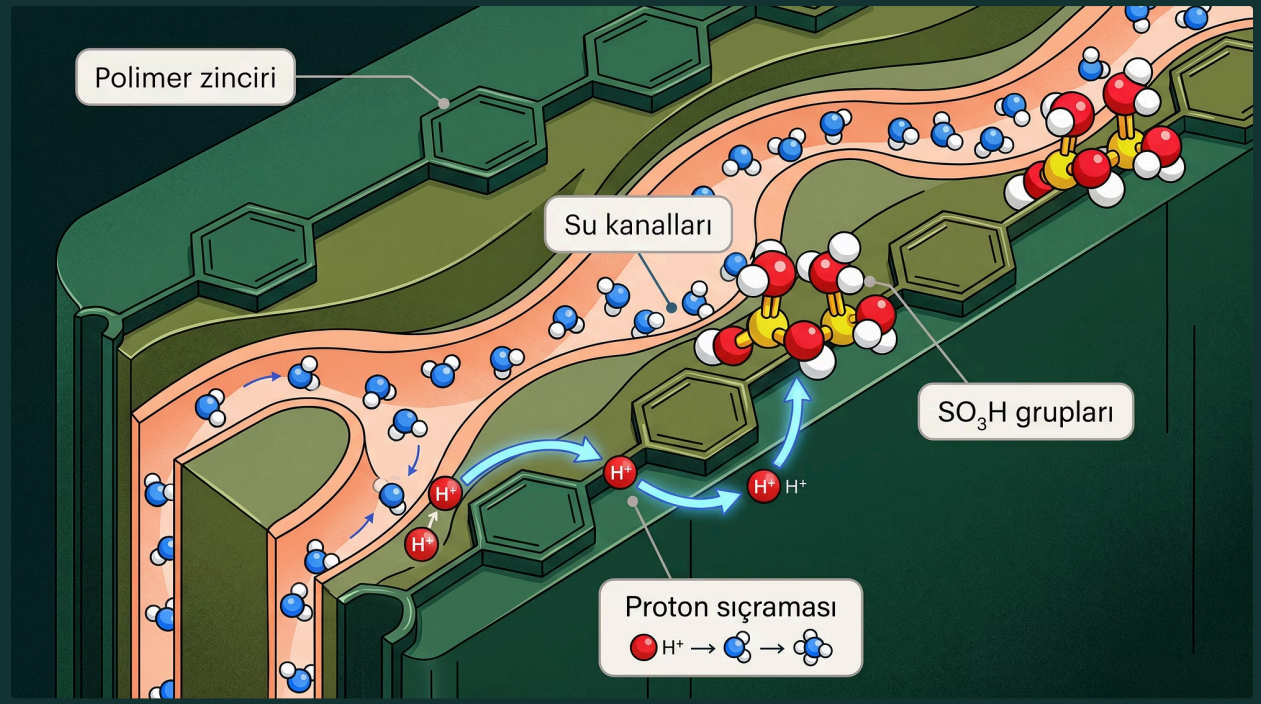
03

## Grubu Söküp Aç

Desülfonlama ile grup sökülerek orijinal konum açılır

Bu strateji, moleküllerin inşasında öngörülü ve planlı bir metodolojinin yansımasıdır.






# Sülfonlanmış Polimerler ve Yakıt Pilleri

Polistiren veya PEEK gibi aromatik polimerler sülfonlandığında hidrofilik ve asidik özellikler kazanır.

## Proton Kanalları

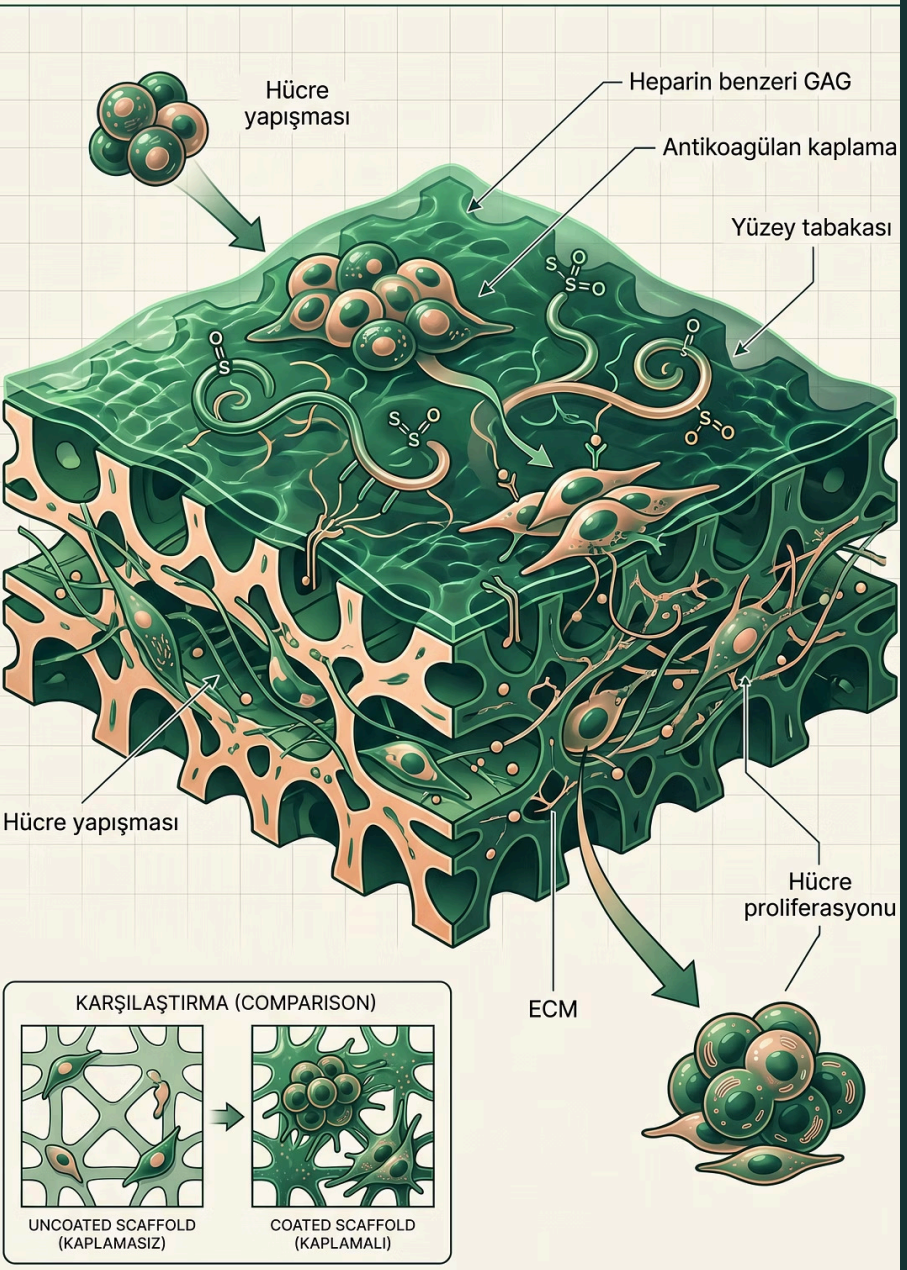
–$SO_3H$ grupları su molekülleriyle **proton kanalları** oluşturur

## Grotthuss Mekanizması

Protonlar bu kanallar boyunca **proton atlaması** ile iletilir

## Nafion Alternatifi

2021 ve 2024 derlemeleri, sülfonlanmış aromatik polimerlerin (SAP) Nafion gibi pahalı florlu polimerlere kıyasla daha düşük maliyetli, çevre dostu ve yüksek termal kararlılıklı alternatifler olduğunu vurgulamaktadır




# Sülfonasyon ve Biyomateryaller

Sülfonat gruplarının negatif yüklü doğası, biyolojik sistemlerdeki glikozaminoglikanları (örn. Heparin) taklit eder.

## Antikoagülan Kaplamalar

Sülfonlanmış yüzeyler kan pıhtılaşmasını önleyici (antikoagülan) kaplamalar için kullanılır

## Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği iskelelerinde hücrelerin yüzeye tutunması ve çoğalması sülfonat gruplarının varlığı ile modüle edilebilir

## Heparin Taklidi

Negatif yüklü sülfonat grupları, doğal biyomoleküllerin elektrostatik özelliklerini taklit eder

# Yönlendirme Etkileri: Moleküler Trafik Kuralları

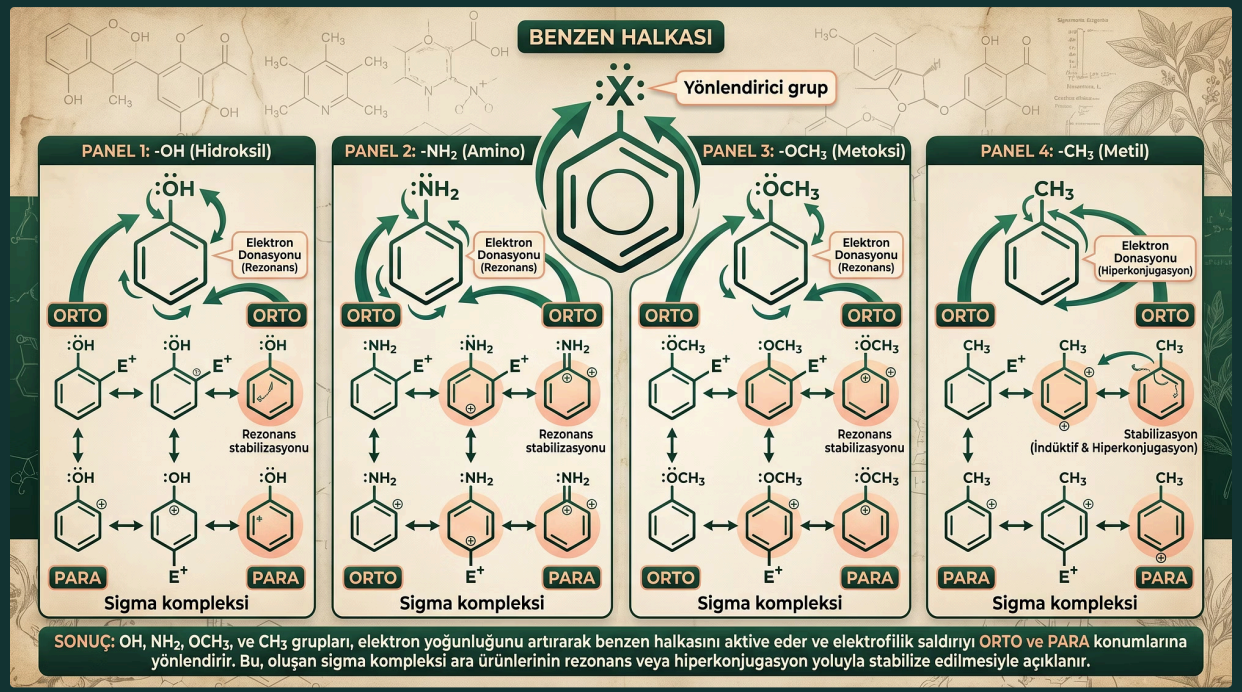
Halkada zaten bulunan bir grup (sübstitüent), gelen ikinci grubun orto, meta veya para konumuna bağlanacağını kesin biçimde belirler.

Bu belirleme; elektron dağılımına, enerji profiline ve sigma kompleksinin kararlılığına göre işler — molekülün bir seçimi değil, fiziksel yasanın zorunlu kıldığı bir sonuçtur.

**Orto (1,2)**
Mevcut gruba komşu pozisyon

**Meta (1,3)**
Mevcut gruptan bir karbon uzakta

**Para (1,4)**
Mevcut grubun tam karşısındaki pozisyon




# Aktive Edici ve Orto/Para Yönlendiriciler

–OH, –$NH_2$, –$OCH_3$ ve –$CH_3$ grupları halkaya elektron pompalar: halka elektronca zenginleşir, reaksiyon benzenin tepkimesinden daha hızlı gerçekleşir.

## Rezonans Stabilizasyonu

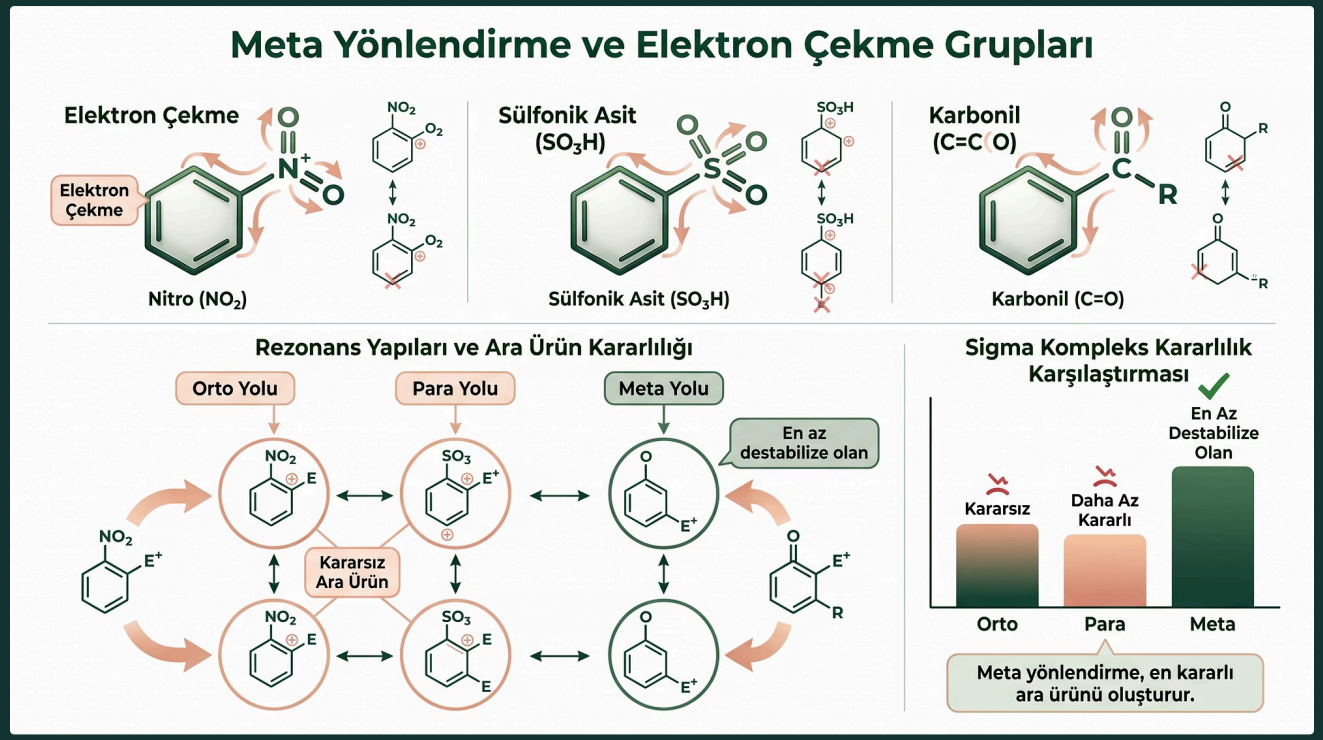
Bu gruplar orto ve para konumlarında oluşan sigma kompleksinin pozitif yükünü rezonans ile kararlı hale getirir

## Meta'da Eksik Stabilizasyon

Meta konumunda bu ekstra stabilizasyon gerçekleşmez

## Enerji Vadisi

Reaksiyon, enerji vadisinin derinleştiği orto/para yolundan akmaya mecbur kalır




# Deaktive Edici ve Meta Yönlendiriciler

–$NO_2$, –$SO_3H$, –C=O gibi elektron çekici gruplar halkanın elektron yoğunluğunu azaltır: reaksiyon benzene göre yavaşlar.

## Orto/Para Kararsızlaşması

Bu gruplar orto ve para konumlarında oluşan pozitif yükü kendi elektron çekici doğaları nedeniyle daha da kararsızlaştırır

## Meta'nın Avantajı

Meta konumu bu kararsızlaştırmadan en az etkilenen noktadır

## En Az Direnç

Reaksiyon, en az dirençle karşılaşılan meta yolu üzerinden ilerler

# Halojenlerin İkili Karakteri

Halojenler (–Cl, –Br, –I) iki zıt etkiyi aynı anda taşır: halkayla deaktive edici fakat **orto/para yönlendiricidir.**

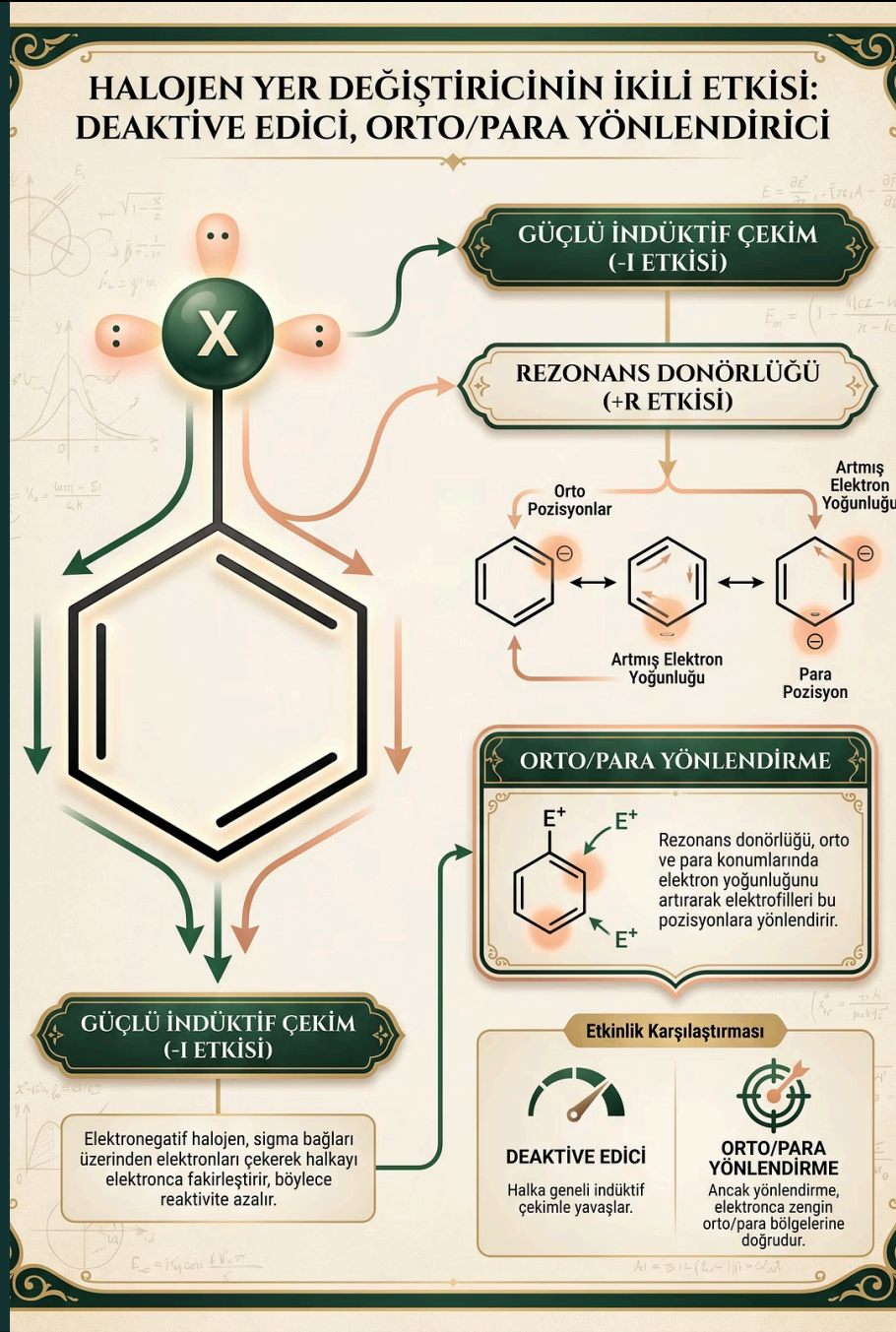
## İndüktif Etki — Deaktivasyon

Yüksek elektronegatiflik halkadan elektron çeker → reaksiyon yavaşlar (deaktivasyon)

## Rezonans Etkisi — Orto/Para Yönlendirme

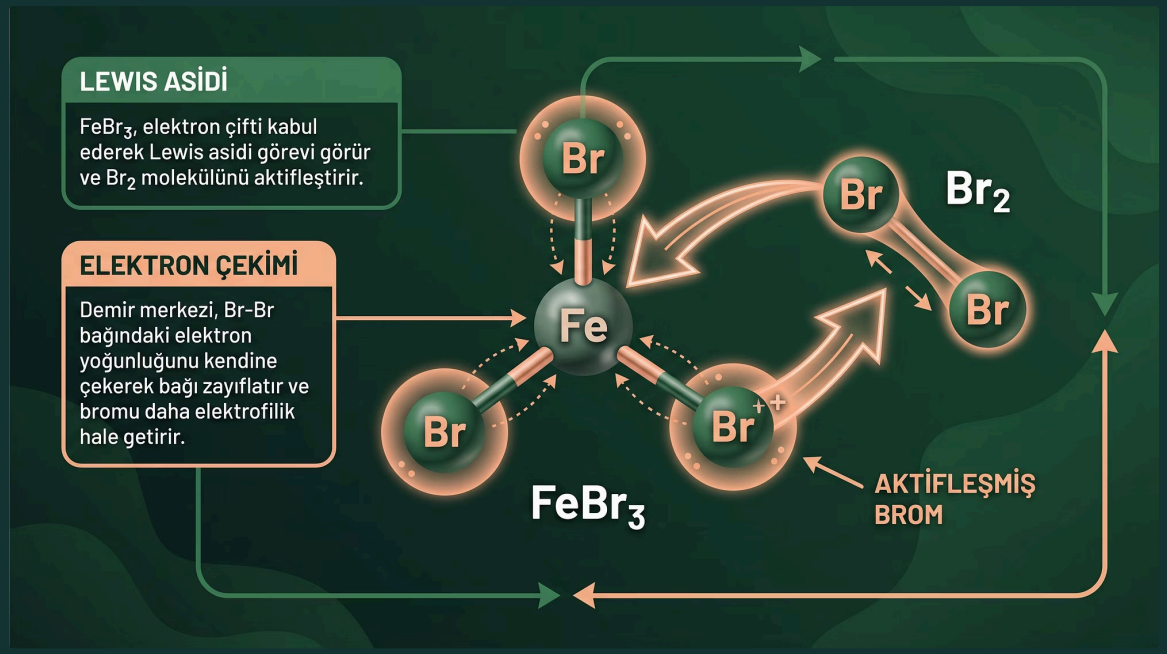
Üzerlerindeki ortaklanmamış elektron çiftleri orto/para konumlarındaki pozitif yükü stabilize eder → orto/para yönlendirme

Bu iki zıt etkinin hassas dengesi, halojenlerin özgün davranışını belirler.



# Üç Reaksiyonun Karşılaştırması

| Reaksiyon | Eklenen Grup | Elektrofil | Katalizör / Koşul | Ürün | Özellik |
|---|---|---|---|---|---|
| Halojenlenme | –X (Cl, Br, I) | $Cl^+/Br^+/I^+$ | $FeCl_3$, $FeBr_3$, $AlCl_3$ | Aril halojenürler | Tersinmez |
| Nitrolama | $–NO_2$ | $NO_2^+$ (nitronyum iyonu) | $HNO_3 + H_2SO_4$ | Nitroarenler | Tersinmez |
| Sülfonlama | $–SO_3H$ | $SO_3$ veya $HSO_3^+$ | $H_2SO_4$ / oleum | Aren sülfonik asitler | **Tek tersinir reaksiyon** |




# Katalizör ve Bariyer: Fail Meselesi

Lewis asidinin rolü, "sebebiyet" kavramı açısından düşündürücüdür.

> Bu uyumun tesadüfen ortaya çıkması için, her parçanın eş zamanlı olarak doğru konuma, doğru özelliklere ve doğru enerjiye sahip olması gerekir. Tesadüf burada hesap veremez.

## Cansız Aracılık

Cansız bir demir atomu, yine cansız bir brom molekülünü, üçüncü bir molekülle reaksiyona girmesi için hazırlar

## Yapısal Deformasyon

Kendi yapısını bozmadan yalnızca elektron bulutunu deforme ederek bu geçişe zemin oluşturur

## İrade Yok, Uyum Var

Parçaların ne tanıma yetisi ne de iradesi vardır; ancak bu geometrik ve enerjik uyum, parçaları bir amaca hizmet edecek şekilde bir araya getirir

# "Doğa Seçer" Yanılgısı

Bilimsel dilde sıkça karşılaşılan ifadeler, zihinlerde yanlış bir fail algısı oluşturabilir.

### "Halka elektrofile saldırdı"

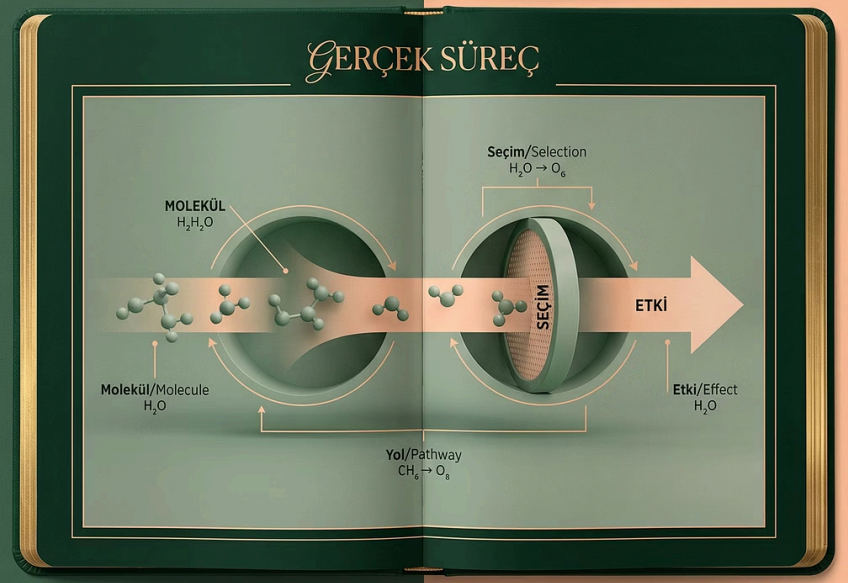
Elektronların düşmanlığı veya iradesi yoktur; Coulomb yasasına mutlak itaatle gerçekleşen fiziksel bir yaklaşmadır

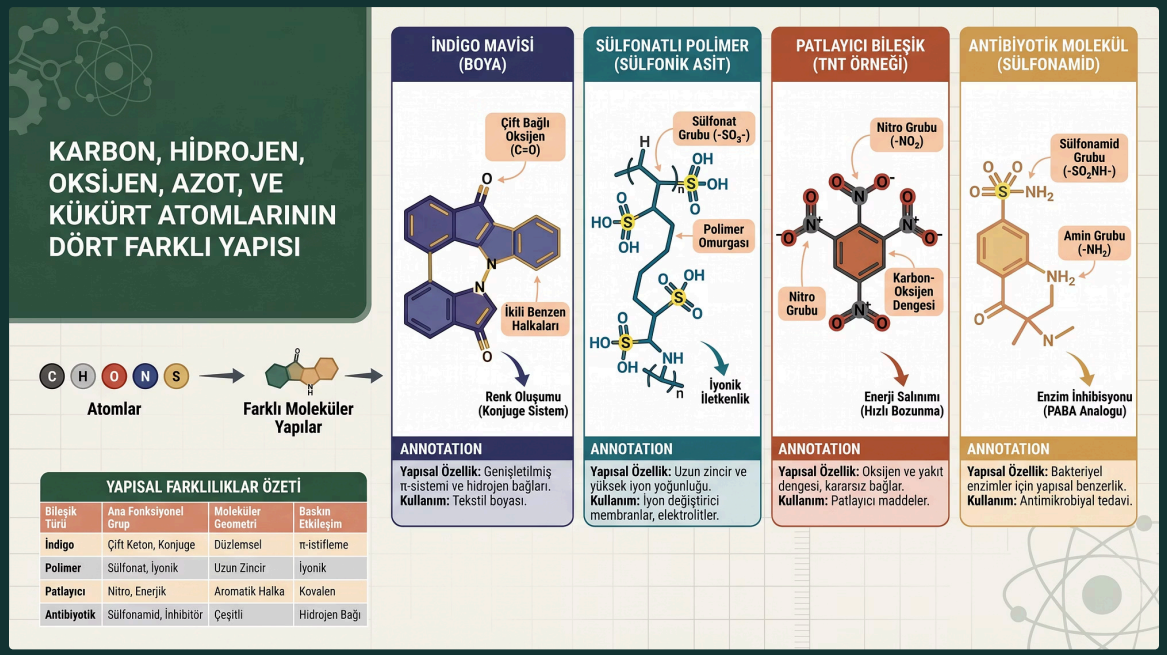
### "Doğa en kararlı yapıyı seçer"

Doğa, yasa koyan veya uygulayan bir özne değildir; gözlenen seçicilik enerji yüzeylerinin zorunlu kıldığı bir sonuçtur

### "Atom kararlı hale gelmek ister"

Atomun bilinci yoktur; görülen, yaratılışına konulan en düşük enerjiye yönelme kanununun zorunlu işleyişidir






# Hammadde ile Sanat Eseri Arasındaki Fark

Aynı karbon, hidrojen, oksijen, azot ve kükürt atomları kullanılarak birbirine zıt özelliklere sahip maddeler inşa edilir.

> Bir binanın barınma özelliği tuğlada bulunmaz; mimarın planındadır. Moleküllerin işlevleri de atomların değil, o molekülü tasarlayan İlmin yansımasıdır.

## İndigo Boyası

Karbon atomunun rengi yoktur; bu atomlardan sentezlenen indigo boyası **mavidir**

## Proton İletkenliği

Sülfonlanmış bir polimerin proton iletkenliği, ne karbonun ne de kükürdün tek başına taşıdığı bir özelliktir

## Mimarın Planı

Parçaların toplamında bulunmayan bu özellikler, mimarın planından doğar

# Sentez: Nizamın İşaret Ettiği Hakikat

EAS reaksiyonlarında gözlemlenen her katman — termodinamik bariyerler, katalizörlerin geometrik uyumu, spin yoğunluğunun yönlendirici etkisi — mikrodan makroya uzanan birbiriyle irtibatlı bir yasalar zincirini ortaya koyar.

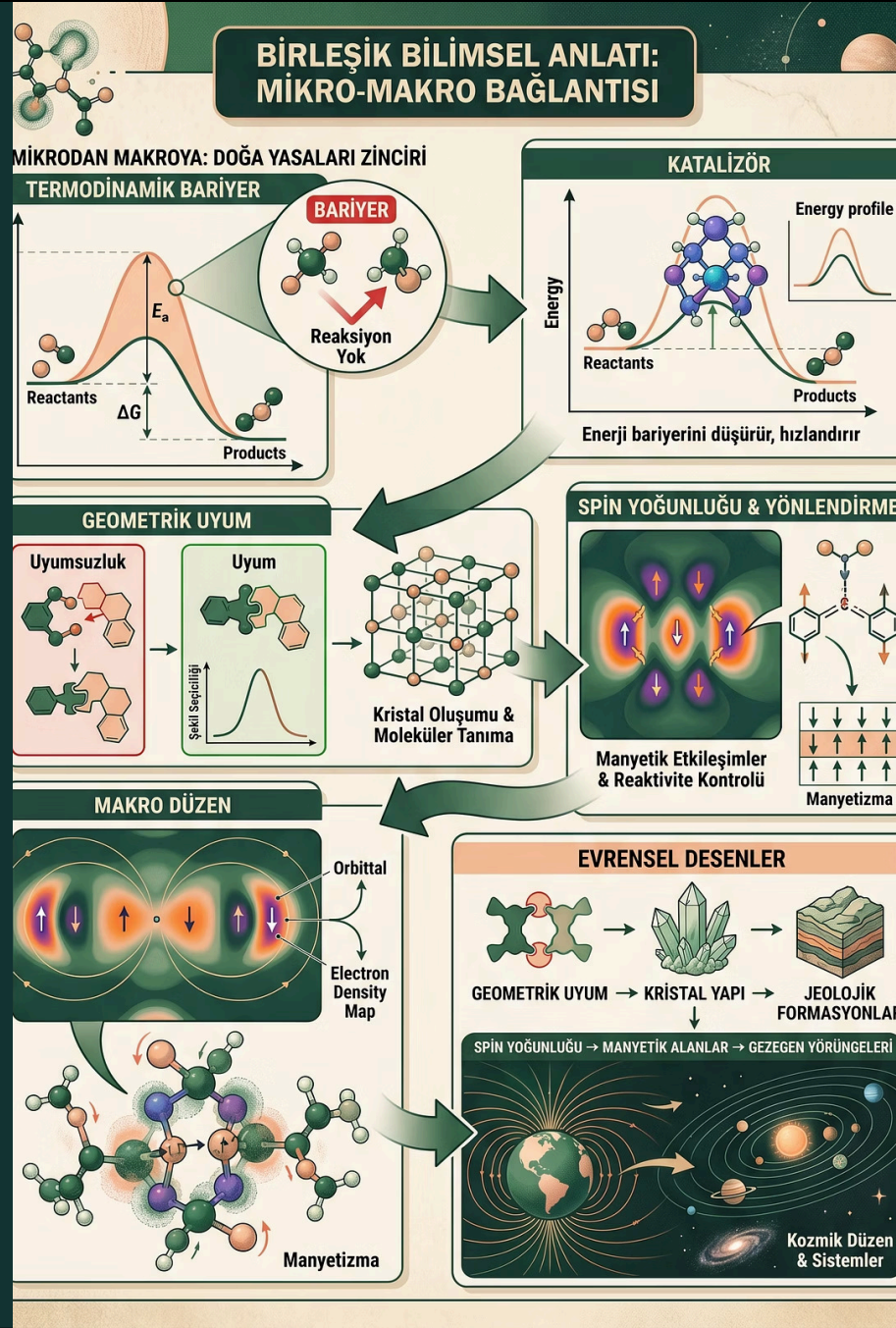
### Kararlılık İlkesi

Kararlılık, hayatın devamı için muhafaza edici bir ilke olarak kodlanmıştır

### Kontrollü Değişim

Kontrolsüz değişime izin verilmez; değişim, belirli şartlar sağlandığında mümkün kılınır

### Zıt Sonuçlar

Aynı hammadde farklı şekilde tertip edilince zıt sonuçlar (patlayıcı veya antibiyotik) üretir

> "Bu cansız atomlar, hayatı destekleyen veya yok eden bu kompleks yapıları oluşturacak bilgiyi nereden alıyor?" sorusu, verinin ötesinde bir tefekkürü gerektirir — ve bu tefekkür her aklın kendi hür iradesiyle karşılaşacağı bir davetle sonuçlanır.